



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5480-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000211-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000211-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial UNTIB 12.5 - UNTIB 25 - UNTIB 50 y nombre/s genérico/s SUNITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 06/01/2022 16:20:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 28/09/2021 12:14:01 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 24/05/2022 08:51:41 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000211-18-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.11 16:40:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



MICROSULES ARGENTINA

Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 28 Cápsulas duras

UNTIB 50
SUNITINIB 50 mg
Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Lote – Vencimiento

Vía de administración: oral

Composición

Cada cápsula dura contiene:

Sunitinib (como malato 66,8 mg) 50 mg

Excipientes: Manitol 112,4 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Povidona K30 8,4 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,09 mg, Colorante amarillo ocaso 0,004 mg, Colorante azul brillante 0,077 mg, Dióxido de titanio 0,228 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Mantener en su envase original protegido de la luz

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 50
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806





Proyecto de prospecto: Información para el Paciente

Industria Argentina

UNTIB 12,5-25-50

SUNITINIB 12,5 mg-25 mg-50 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBE SABER SOBRE UNTIB

Sunitinib puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Problemas severos del hígado, que pueden provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si usted desarrolla alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas en el hígado, durante el tratamiento con Sunitinib:
- dolor o molestia en la parte superior derecha del área del estómago,
- picazón, • orina oscura, • heces fecales de color arcilla, • ictericia (color amarillo de la piel u ojos).

Su médico debe realizarle estudios de sangre, para controlar la función del hígado antes de empezar y durante el tratamiento con el Sunitinib. Su médico podría decirle de detener el tratamiento temporalmente o permanentemente, si usted desarrolla problemas en el hígado.

Contenido de prospecto

- 1.-Qué es UNTIB y para qué se utiliza
- 2.-Qué necesita saber antes de tomar UNTIB
- 3.-Cómo tomar UNTIB
- 4.-Posibles efectos adversos
- 5.-Conservación de UNTIB
- 6.-Contenido del envase e información adicional

1.-QUÉ ES UNTIB Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Untib contiene el principio activo Sunitinib, el cual es un inhibidor de la proteína-quinasa. Se utiliza para el tratamiento del cáncer y actúa mediante la prevención de la actividad de un grupo especial de proteínas que están involucradas en el crecimiento y proliferación de las células cancerosa

Sunitinib se utiliza para tratar a adultos con los siguientes tipos de cáncer:

- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un raro tipo de cáncer del estómago y del intestino, cuando imatinib (otro medicamento antitumoral) ya ha fracasado o cuando usted no puede tomar imatinib.
- Cáncer renal avanzado, carcinoma de células renales avanzado (siglas en inglés RCC), un tipo de cáncer de los riñones que tiene implicaciones en otras partes del cuerpo.
- Adultos con cáncer de riñón, que no se haya diseminado (localizado), y que esté con riesgo de recurrencia de RCC, luego de la cirugía de riñón.
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos (siglas en inglés pNET) (tumores de las células secretoras de hormonas en el páncreas) que han progresado o que no se pueden extirpar con cirugía.

Se desconoce si Sunitinib es efectivo en niños.

2.-QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR UNTIB

Antes de usar UNTIB debería informarle a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos
- tiene hipertensión arterial

- tiene problemas de tiroides
- tiene antecedentes de hipoglucemia o diabetes
- tiene problemas de la función renal (diferentes al cáncer)
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas de sangrado
- tiene planes de cirugía o ha tenido una cirugía recientemente. Usted debe dejar de tomar UNTIB al menos 3 semanas antes de la fecha de la cirugía (ver Efectos Indeseables).
- sufre convulsiones
- tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, insensibilidad o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente
- está embarazada, puede estar embarazada o planea estarlo. UNTIB puede perjudicar a su hijo no nacido.

Mujeres con posibilidad de embarazo

- Su médico debe hacerle un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con UNTIB
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, y hasta por lo menos 4 semanas luego de la última dosis de UNTIB
- Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada o cree que poder estarlo durante el tratamiento con UNTIB.

Los hombres con parejas femeninas con potencial de quedar embarazadas, deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 7 semanas luego de la última dosis de UNTIB. UNTIB puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico, si esto es una preocupación para usted.

- Está amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento con UNTIB y hasta por lo menos 4 semanas (1 mes), luego de la última dosis.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando UNTIB. Los mismos deberían contactar al médico que le prescribió UNTIB antes de cualquier cirugía, o procedimiento médico o dental.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Utilizar UNTIB con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios.

Puede tener un mayor riesgo de problemas óseos severos en la mandíbula (osteonecrosis) si toma UNTIB y un tipo de medicamento denominado bifosfonato. Informe especialmente a su médico, si usted está tomando o tomó medicinas para la osteoporosis. Sepa qué medicamentos está recibiendo. Tenga una lista de los mismos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

3.-CÓMO TOMAR UNTIB

Tome UNTIB exactamente como se lo informó su médico.

Tome UNTIB una vez por día con o sin alimentos.

- Si toma UNTIB por GIST o RCC, normalmente lo tomará por 4 semanas (28 días) y después descansará por 2 semanas (14 días). Esto es un ciclo de tratamiento. Usted deberá repetir este ciclo tantas veces como su médico lo indique.
- Si toma UNTIB para pNET, tómelo una vez por día hasta que su médico le indique lo contrario.

No tome jugo de pomelo ni ingiera pomelo durante el tratamiento con UNTIB. Puede provocar que tenga demasiada concentración de sunitinib en su organismo.

Su médico puede pedirle estudios de sangre antes de cada ciclo de tratamiento, para controlar presencia de efectos indeseables.

Si se olvidó de tomar una dosis

Si se pierde una dosis antes de las 12 horas, tómela tan pronto lo recuerde.

Si pierde una dosis luego de las 12 horas, sólo tome su próxima dosis en el horario regular. No tome la dosis perdida de UNTIB. Informe a su médico de cualquier dosis perdida.

Si toma más UNTIB del que debiera

Si toma más del que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento con usted.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

4.-EFECTOS ADVERSOS

UNTIB puede causar efectos adversos graves incluyendo:

- **Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre UNTIB"**

- **Problemas cardíacos:** Estos pueden incluir falla cardíaca, ataque cardíaco y problemas en el músculo cardíaco (cardiomiopatía) que pueden provocar la muerte. Informe a su médico si se siente cansado, con respiración entrecortada, o tiene los pies o tobillos hinchados. Su médico podría detener el tratamiento con UNTIB si usted presenta signos o síntomas de falla cardíaca.

- **Cambios anormales en el ritmo cardíaco.** Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados "prolongación QT", pueden causar ritmos cardíacos irregulares que pueden amenazar su vida. Su médico puede requerir electrocardiogramas y pruebas de sangre (electrolitos) para buscar estos problemas durante su tratamiento con UNTIB. Informe a su médico si se siente mareado, débil, o tiene latidos anormales mientras toma UNTIB.

- Se siente débil o aturdido, o se desmaya
- Siente que su ritmo cardíaco es irregular o está acelerado
- Mareos

- **Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial alta es común con UNTIB y, a veces, puede ser grave. Siga las instrucciones de su médico, para controlar su presión arterial regularmente. Informe a su médico si presenta

hipertensión, o si presenta los siguientes signos o síntomas de hipertensión:

- Dolor de cabeza grave
- Mareos
- Cambios en la visión
- Aturdimiento

Su médico puede prescribirle medicamento/s para tratar la hipertensión, si fuera necesario. Su médico podría detener temporalmente el tratamiento con UNTIB, hasta que la hipertensión sea controlada.

• **Problemas de sangrado:** Los problemas de sangrado son comunes con UNTIB, pero UNTIB puede causar problemas de sangrado que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas o problemas serios de sangrado durante el tratamiento con UNTIB:

- Dolor e hinchazón del estómago (abdomen)
- Vómitos con sangre
- Deposiciones negras y pegajosas
- Orina con sangre
- Dolor de cabeza o cambios en el estado mental
- Tos con sangre

Su médico:

- Le informara de otros síntomas a los que debería estar atento.
- Puede requerir hacerle pruebas de sangre, para controlar el sangrado

• **Problemas estomacales e intestinales graves, que a veces pueden llevar a la muerte:** Algunas personas han tenido desgarros en el estómago o el intestino (perforación) o han desarrollado una abertura anormal entre el estómago y el intestino (fístula). Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) que no desaparece o es grave durante el tratamiento con UNTIB.

• **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** El SLT está causado por una ruptura

rápida de las células cancerosas y puede provocar la muerte. El SLT puede provocar falla renal y necesidad de tratamiento con diálisis. Su médico puede indicarle análisis de sangre para buscar SLT.

- **Cambios anormales en el cerebro (Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible) – SLPR:** EL SLPR puede provocar un grupo de síntomas que incluyen dolor de cabeza, confusión y pérdida de la vista. Algunas personas que han tomado sunitinib han tenido SLPR, que puede ser mortal. Su médico puede suspender el tratamiento con UNTIB si usted presenta signos de SLPR.

- **Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo purpura trombocitopénica trombótica (PTT) y Síndrome urémico hemolítico (SUH).** MAT es una condición que incluye lesión de los vasos más pequeños que resulta en coágulos de sangre que pueden ocurrir mientras se toma sunitinib. Es acompañada de una disminución de células rojas y las células involucradas en la coagulación. MAT puede ocasionar daño en órganos tales como cerebro y riñones y puede provocar a veces la muerte. Su médico puede indicarle que deje de tomar UNTIB si usted desarrolla MAT.

- **Proteínas en su orina:** Algunas personas que han tomado sunitinib han desarrollado proteínas en la orina y, en algunos casos, problemas renales que pueden causar la muerte. Su médico le hará exámenes por este problema. Si hay demasiada proteína en su orina, su médico puede indicarle que deje de tomar UNTIB.

- **Reacciones serias en piel y boca:** UNTIB puede causar reacciones serias en la piel que pueden causar la muerte incluyendo:

- Erupción grave de la piel con ampollas o descamación
- Ulceras o llagas dolorosas sobre la piel, labios o en el interior de la boca
- Daño en el tejido (fascitis necrótica)

Si usted desarrolla algún signo o síntoma de reacción seria en la piel, deje de tomar UNTIB y avise inmediatamente a su médico, u obtenga asistencia urgente.

• **Problemas de la glándula tiroides:** su médico puede realizarle pruebas para controlar la función de su tiroides durante el tratamiento con UNTIB. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con UNTIB:

- Cansancio que empeora y no resuelve
- Pérdida de apetito
- Intolerancia al calor
- Se siente nervioso o agitado, tiene temblores
- Sudoración
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento o pérdida de peso
- Depresión
- Periodo menstrual irregular o interrupción del periodo menstrual
- Cefalea
- Caída del cabello

• **Niveles bajos de glucosa (hipoglucemia):** Bajos niveles de glucosa en sangre pueden ocurrir con UNTIB, y esto puede causarle pérdida de la conciencia, o que necesite ser hospitalizado. La hipoglucemia con UNTIB puede ser peor en pacientes con diabetes o que toman medicación antidiabética. Su médico debería controlar sus niveles de glucosa en sangre regularmente durante el tratamiento con UNTIB y puede necesitar ajustar la dosis de su medicación antidiabética. Los signos y síntomas de hipoglucemia son:

- Cefalea
- Somnolencia
- Debilidad

- Mareos
- Confusión
- Irritabilidad
- Sensación de hambre
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sudoración
- Nerviosismo

Llame a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de niveles bajos de glucosa en la sangre durante su tratamiento con UNTIB.

• **Problemas en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis):** Pueden aparecer problemas severos en la mandíbula cuando toma UNTIB. Ciertos factores de riesgo, como tomar un medicamento con bifosfonato o tener una enfermedad dental pueden aumentar su riesgo de desarrollar osteonecrosis. Su médico puede indicarle que visite a su dentista antes de comenzar a tomar UNTIB. Su médico puede indicarle que evite procedimientos dentales, de ser posible, durante su tratamiento con UNTIB, especialmente si está recibiendo un medicamento con bifosfonato por vía intravenosa. Informe a su médico si usted planea hacerse un procedimiento dental antes o durante el tratamiento con UNTIB.

- Usted debe dejar de tomar UNTIB al menos 3 semanas antes de su procedimiento dental
- Su médico debe informarle cuando usted puede empezar a tomar UNTIB otra vez, luego del procedimiento dental

• **Trastornos de la cicatrización de heridas:** Se han observado problemas con la cicatrización de las heridas en algunas personas que toman UNTIB. Informe a su médico si tiene planes de someterse a cualquier cirugía, antes o durante el tratamiento con UNTIB.

- Usted debe dejar de tomar UNTIB al menos 3 semanas antes de su cirugía programada.

- Su médico debe informarle, que usted debe iniciar el tratamiento con UNTIB luego de la cirugía

Los efectos indeseables comunes de UNTIB incluyen:

- Cansancio
- Debilidad
- Diarrea
- Dolor, inflamación o ulceraciones en la boca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Vómitos
- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Ampollas o erupciones en las palmas de las manos o plantas de los pies
- Hipertensión
- Cambio en el gusto
- Bajo recuento de plaquetas

El principio activo del medicamento es amarillo y puede hacer que su piel parezca amarilla. El color de su piel y cabello puede aclararse. UNTIB puede ocasionar otros problemas de piel, incluyendo: sequedad, engrosamiento o formación de grietas en la piel

ESTE MEDICAMENTO ESTÁ INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema de farmacovigilancia de ANMAT o con la Dirección técnica de Microsules Argentina. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

5.-CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Mantener en su envase original protegido de la luz

No utilice el medicamento luego de la fecha de su vencimiento indicada en el envase primario y secundario. El día, es el último del mes indicado.

6.-CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición

-Cada capsula de UNTIB 12,5 contiene:

Sunitinib (como malato 16,7 mg) 12,5 mg

Excipientes: Manitol 28,1 mg, Croscarmelosa sódica 2,5 mg, Povidona K30 2,1 mg, Estearato de magnesio 0,6 mg.

Cápsula: Colorante amarillo ocaso 0,16 mg, Colorante rojo allura 0,007 mg, Dióxido de titanio 0,32 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

-Cada capsula de UNTIB 25 contiene:

Sunitinib (como malato 33,4 mg) 25 mg

Excipientes: Manitol 56,2 mg, Croscarmelosa sódica 5,0 mg, Povidona K30 4,2 mg, Estearato de magnesio 1,2 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,036 mg, Colorante amarillo ocaso 0,00154 mg, Colorante azul brillante 0,031 mg, Dióxido de titanio 0,42 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

-Cada capsula de UNTIB 50 contiene:

Sunitinib (como malato 66,8 mg) 50 mg

Excipientes: Manitol 112,4 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Povidona K30 8,4 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,09 mg, Colorante amarillo ocaso 0,004 mg, Colorante azul brillante 0,077 mg, Dióxido de titanio 0,228 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

Presentación

UNTIB 12,5 mg: Envases con 28 cápsulas duras.

Envases hospitalarios con: 504 y 1008 cápsulas duras

UNTIB 25,0 mg: Envases con 28 cápsulas duras.

Envases hospitalarios con: 504 y 1008 cápsulas duras

UNTIB 50,0 mg: Envases con 28 cápsulas duras.

Envases hospitalarios con: 504 y 1008 cápsulas duras

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Fecha última revisión: .../.../...



MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

UNTIB 12,5-25-50

SUNITINIB 12,5 mg-25 mg-50 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

-Cada capsula dura de UNTIB 12,5 contiene:

Sunitinib (como malato) 12,5 mg

Excipientes: Manitol 28,1 mg, Croscarmelosa sódica 2,5 mg, Povidona K30 2,1 mg, Estearato de magnesio 0,6 mg.

Cápsula: Colorante amarillo ocaseo 0,16 mg, Colorante rojo allura 0,007 mg, Dióxido de titanio 0,32 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

-Cada capsula dura de UNTIB 25 contiene:

Sunitinib (como malato) 25 mg

Excipientes: Manitol 56,2 mg, Croscarmelosa sódica 5,0 mg, Povidona K30 4,2 mg, Estearato de magnesio 1,2 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,036 mg, Colorante amarillo ocaseo 0,00154 mg, Colorante azul brillante 0,031 mg, Dióxido de titanio 0,42 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

-Cada capsula dura de UNTIB 50 contiene:

Sunitinib (como malato) 50 mg

Excipientes: Manitol 112,4 mg, Croscarmelosa sódica 10,0 mg, Povidona K30 8,4 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,09 mg, Colorante amarillo ocaseo 0,004 mg, Colorante azul brillante 0,077 mg, Dióxido de titanio 0,2285 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteinquinasa. Código ATC: L01XE04

INDICACIONES

UNTIB está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo.

- UNTIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC).
- UNTIB está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía.
- UNTIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (*pNET* bien diferenciado no resecables, localmente avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de Sunitinib con tumores sólidos. La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos analizadas así como en los voluntarios sanos. En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la C_{max} aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, Sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de Sunitinib y su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 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 diana calculadas en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de Sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Absorción

Tras la administración oral de Sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) detrás la administración.

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de Sunitinib.

Distribución

In vitro, la unión de Sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos *in vitro* fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (V_d) para Sunitinib fue elevado (2230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

Interacciones metabólicas

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del citocromo (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que Sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, isoforma del citocromo P450, que origina su metabolito activo principal, desetil Sunitinib, el cual es metabolizado aún más por el mismo isoenzima. La co-administración de Sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de Sunitinib.

Eliminación

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del principio activo sin metabolizar y de sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h. Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de Sunitinib y de su principal desetil metabolito activo son de aproximadamente 40 - 60 horas y 80 - 110 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Sunitinib y su principal metabolito son metabolizados mayoritariamente en el hígado. La exposición sistémica tras una dosis única de Sunitinib fue similar en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B) en comparación con sujetos con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

En los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con ALT o AST $>2,5 \times \text{ULN}$ (Por Encima del Límite Normal) o, si era debido a metástasis hepática, $>5,0 \times \text{ULN}$.

Pacientes con insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de Sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina dentro del rango evaluado (42 - 347 ml/min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) y sujetos con función renal normal (CLcr >80 ml/min).

Aunque Sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron unos 47% inferiores para Sunitinib y un 31% para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

Peso, estado de salud: Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala del estado de salud ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Sexo: Los datos disponibles indican que las mujeres podrían tener un aclaramiento aparente de Sunitinib (CL/F) alrededor del 30% más bajo que los varones: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos); la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas); el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfóide del timo, del bazo y del nódulo linfático); el páncreas exocrino (degranulación de la célula acinar con necrosis de célula única); las glándulas salivares (hipertrofia acinar); la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); el útero (atrofia); y los ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluido: prolongación del intervalo QTc,

reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto gastrointestinal y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

Se valoró el potencial genotóxico de sunitinib *in vitro* e *in vivo*. Sunitinib no fue mutagénico en bacterias a las que se produjo una activación metabólica mediante hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidia (aberraciones cromosómicas numéricas) en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en médula ósea de ratas *in vivo*. No se evaluó el potencial genotóxico del metabolito activo principal.

Carcinogenicidad

En un estudio de búsqueda de rango de dosis con alimentación forzada oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/día) y una ADC en ratones transgénicos rasH2, a la dosis más alta estudiada (200 mg/kg/día) se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con administración diaria en ratones transgénicos rasH2.

Fueron observados carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de ≥ 25 mg/kg/día tras 1- ó 6-meses de duración ($\geq 7,3$ veces el área bajo la curva (AUC) en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]).

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración (0, 0.33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguido de un periodo de 7 días sin dosificación, dio lugar a incrementos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día tras más de 1 año de dosificación ($\geq 7,8$ veces el AUC en pacientes a los que se les administra la DDR). Se observó carcinoma de glándulas de Brunner en el duodeno a ≥ 1 mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos, mientras que la hiperplasia de las células de la mucosa resultó evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, lo cual sucedió a $\geq 0,9$, $7,8$ y $7,8$ veces el AUC de pacientes a los que se les administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad de ratones (transgénicos rasH2) y ratas en tratamiento con sunitinib.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 25 veces la exposición sistémica en humanos.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de reabsorciones embrionarias, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, el descenso en el peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos se debió a un aumento en el

número de reabsorciones embrionarias, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces la exposición sistémica en humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a ≥ 5 mg/kg/día consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces la exposición sistémica en humanos.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas preñadas. La ganancia de peso maternal se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥ 1 mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva maternal a dosis hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada $\geq 2,3$ veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los periodos pre-destete y post-destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada $\geq 0,9$ veces el AUC en pacientes a los que se ha administrado la DDR).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUNITINIB es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (Régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

La dosis recomendada de Sunitinib para los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET) es de 37,5 mg por vía oral una vez al día de forma

continúa sin un período fuera de tratamiento programado. Sunitinib puede tomarse con o sin alimentos.

Modificación de la dosis a causa de reacciones adversas

Se recomienda la interrupción de la dosis y/o modificaciones de la dosis, incrementos o reducciones, **a razón de 12,5 mg** en base a la seguridad y tolerancia individual.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio de pNET fue de 50 mg/al día. La dosis mínima administrada en el estudio para tratamiento adyuvante de carcinoma de células renales (RCC) fue de 37,5 mg.

Modificación de la dosis a causa de coadministración con inhibidores o inductores del CYP3A4

La administración concomitante de Sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de Sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de Sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de Sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Modificación de la dosis para pacientes con hemodiálisis en la etapa terminal de la enfermedad renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis inicial cuando se administra Sunitinib a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Child- Pugh clase A y B) insuficiencia hepática. Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con grave (Child -Pugh clase C) insuficiencia hepática, por lo que su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave no puede ser recomendada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Sunitinib en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No se dispone de datos.

No se recomienda el uso de Sunitinib en la población pediátrica.

Pacientes mayores de 65 años

No se observaron diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Forma de administración

Se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en la composición del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones Posología e Interacciones).

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones Posología e Interacciones).

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas (ver sección Reacciones adversas).

No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT $>2,5 \times$ límite superior normal (LSN) o, en caso de metástasis hepáticas, $>5,0 \times$ LSN.

Trastornos cardiacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los

pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos (ver sección Reacciones adversas).

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y *Torsade de pointes* en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en

pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver secciones Posología, Interacciones y Reacciones adversas).

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada (ver sección Reacciones adversas).

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral (ver sección Reacciones adversas).

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante

para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, algunos con desenlace fatal, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento (ver reacciones adversas).

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales. Vigile a los pacientes para observar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. Realice análisis de orina en el momento basal y periódicos durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como se indica clínicamente.

Interrumpa la administración de UNTIB y reduzca la dosis durante la presencia de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe UNTIB en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de gramos de proteínas en la orina a pesar de haber reducido la dosis. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad de un tratamiento continuado con Sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

Toxicidad dermatológica

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del

tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección Reacciones adversas).

Disfunción tiroidea

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib (ver sección Reacciones adversas).

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis (ver sección Reacciones adversas).

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección Reacciones adversas). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib (ver sección Reacciones adversas).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección Reacciones adversas). En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia (ver sección Reacciones adversas).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

En casos raros, este medicamento ha causado un trastorno neurológico llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), también llamado leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los síntomas de PRES / RPLS incluyen dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Informe de inmediato a su equipo de atención médica sobre cualquiera de estos síntomas.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas).

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos (ver sección Reacciones adversas).

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal (ver sección Reacciones adversas).

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula (ver sección Reacciones adversas).

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar (ver sección Reacciones adversas).

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser

controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo (ver sección Reacciones adversas).

Un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento de la hipertensión y las convulsiones son la base para evitar la aparición de secuelas en estos pacientes.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal. Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección Reacciones adversas).

Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, Ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, del combinado [Sunitinib +metabolito principal], respectivamente.

La administración de Sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ritonavir, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, jugo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de Sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede

que sea necesario reducir la dosis de Sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el inductor del CYP3A4, Rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, del combinado [Sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de Sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de Sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con Sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Sunitinib y durante al menos de 4 semanas después de finalizado el tratamiento.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si Sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna.

Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen Sunitinib.

Fertilidad

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con Sunitinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con Sunitinib y en tal caso abstenerse de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a Sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección Advertencias o en la sección Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con Sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas ^g		

		Sepsis ^{r,*}			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^h ,*	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente Isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^m ,* Insuficiencia cardiaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del	Insuficiencia ventricular izquierda* <i>Torsade de pointes</i>	

			electrocardiograma prolongado		
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia, Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis,* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgi a, Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca, Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^{q,*} Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{s,*} Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^t Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^v Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrolisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		

Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ² Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		
--------------------------------------	--	---	---	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

- k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.
- l Fracción de eyección disminuida/anormal.
- m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.
- n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.
- o Estomatitis y estomatitis aftosa.
- p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.
- q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
- r Colitis y colitis isquémica.
- s Colecistitis y colecistitis acalculosa.
- t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.
- u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- v Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN- α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6

pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; sunitinib no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina.

Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardiacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2,

4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN- α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 msec con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 msec) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 msec. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 msec (IC del 90%: 15,1 msec). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 msec (IC del 90%: 22,4 msec). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 msec con respecto al nivel basal. Ningún

individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada

(DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

ESTE MEDICAMENTO ESTÁ INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema de farmacovigilancia de ANMAT y/o a la Dirección técnica del laboratorio Microsules Argentina.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Sobredosis

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis adoptar medidas de apoyo general. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de Sunitinib.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Mantener en su envase original protegido de la luz

PRESENTACIÓN

UNTIB 12,5: Envases con 28 cápsulas duras.

UNTIB 25,0: Envases con 28 cápsulas duras.

UNTIB 50,0: Envases con 28 cápsulas duras.

Envases hospitalarios con: 504 y 1008 cápsulas duras

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: **Laboratorio Eczane Pharma S.A.**

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Fecha última revisión: .../.../...

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO (Blister)

UNTIB 12,5

SUNITINIB 12,5 mg

Logo de MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO (Blister)

UNTIB 25

SUNITINIB 25 mg

Logo de MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO (Blister)

UNTIB 50

SUNITINIB 50 mg

Logo de MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MICROSULES ARGENTINA

Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 28 Cápsulas duras

UNTIB 12,5

SUNITINIB 12,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Lote – Vencimiento

Vía de administración: oral

Composición

Cada cápsula dura contiene:

Sunitinib (como malato 16,7 mg) 12,5 mg

Excipientes: Manitol 28,1 mg, Croscarmelosa sódica 2,5 mg, Povidona K30 2,1 mg, Estearato de magnesio 0,6 mg.

Cápsula: Colorante amarillo ocaso 0,16 mg, Colorante rojo allura 0,007 mg, Dióxido de titanio 0,32 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Mantener en su envase origina protegido de la luz

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 50
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806





MICROSULES ARGENTINA

Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 28 Cápsulas duras

UNTIB 25
SUNITINIB 25 mg
Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Lote – Vencimiento

Vía de administración: oral

Composición

Cada cápsula dura contiene:

Sunitinib (como malato 33,4 mg) 25 mg

Excipientes: Manitol 56,2 mg, Croscarmelosa sódica 5,0 mg, Povidona K30 4,2 mg, Estearato de magnesio 1,2 mg.

Cápsula: Colorante amarillo de quinolina 0,036 mg, Colorante amarillo ocaso 0,00154 mg, Colorante azul brillante 0,031 mg, Dióxido de titanio 0,42 mg, Gelatina c.s.p. 64 mg

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Mantener en su envase original protegido de la luz

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 50
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806





Buenos Aires, 13 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5480

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59711

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: UNTIB 12.5

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 12,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

SUNITINIB 12,5 mg COMO SUNITINIB MALATO 16,7 mg

Excipiente (s)

MANITOL 28,1 mg GRANULADO CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg GRANULADO POVIDONA (PVP K-30) 2,1 mg GRANULADO ESTEARATO DE MAGNESIO 0,6 mg GRANULADO COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,16 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,007 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 0,32 mg CÁPSULA GELATINA CSP 64 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTERS X 7 O 14 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 4 BLISTER X 7 O 2 BLISTER X 14

72 BLISTER X 7 O 36 BLISTER X 14

144 BLISTER X 7 O 72 BLISTER X 14

Presentaciones: 28, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE04

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: UNTIB está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo. • UNTIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC). • UNTIB está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía. • UNTIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendo- crinos pancreáticos (pNET bien diferenciado no resecables, local-mente avanzados o metastasicos, con progresión de la enfermedad).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: UNTIB 50

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SUNITINIB 50 mg COMO SUNITINIB MALATO 66,8 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE TITANIO 0,228 mg CÁPSULA
 CROSCARMELOSA SODICA 10 mg GRANULADO
 POVIDONA (PVP K-30) 8,4 mg GRANULADO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg GRANULADO
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,09 mg CÁPSULA
 COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,004 mg CÁPSULA
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,077 mg CÁPSULA
 GELATINA CSP 64 mg CÁPSULA
 MANITOL 112,4 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTERS X 7 O 14 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Contenido por envase secundario: 4 BLISTER X 7 O 2 BLISTER X 14

72 BLISTER X 7 O 36 BLISTER X 14

144 BLISTER X 7 O 72 BLISTER X 14

Presentaciones: 28, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE04

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: UNTIB está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo. • UNTIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC). • UNTIB está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía. • UNTIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET bien diferenciado no resecables, local-mente avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad).

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: UNTIB 25

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

SUNITINIB 25 mg COMO SUNITINIB MALATO 33,4 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 5 mg GRANULADO
POVIDONA (PVP K-30) 4,2 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,036 mg CÁPSULA
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,00154 mg CÁPSULA
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,031 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,42 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 64 mg CÁPSULA
MANITOL 56,2 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTERS X 7 O 14 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 4 BLISTER X 7 O 2 BLISTER X 14

72 BLISTER X 7 O 36 BLISTER X 14

144 BLISTER X 7 O 72 BLISTER X 14

Presentaciones: 28, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE04

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: UNTIB está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo. • UNTIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC). • UNTIB está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía. • UNTIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendo- crinos pancreáticos (pNET bien diferenciado no resecables, local-mente avanzados o metastasicos, con progresión de la enfermedad).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000211-18-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA