



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-29268754-APN-DGA#ANMAT

VISTO el N° EX-2022-29268754-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROREN 50, 37.5, 25 y 12.5 / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / SUNITINIB 50 mg (como sunitinib malato 66,8 mg); 37,5 mg (como sunitinib malato 50,1 mg); 25 mg (como sunitinib malato 33,4 mg); y 12,5 mg (como sunitinib malato 16,7 mg); aprobada por Certificado N° 58.079.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROREN 50, 37.5, 25 y 12.5 / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / SUNITINIB 50 mg (como sunitinib malato 66,8 mg); 37,5 mg (como sunitinib malato 50,1 mg); 25 mg (como sunitinib malato 33,4 mg); y 12,5 mg (como sunitinib malato 16,7 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-86456681-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-86456507-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.079, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

N° EX-2022-29268754-APN-DGA#ANMAT

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.15 14:23:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.15 14:23:55 -03:00

PROREN® 12.5

PROREN® 25

PROREN® 37.5

PROREN® 50

SUNITINIB 12,5 mg - 25 mg - 37,5 mg - 50 mg

Cápsulas duras

Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Incluso cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

1- ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE SUNITINIB?

Sunitinib puede causar efectos severos o fatales en su hígado. Usted va a necesitar exámenes de sangre con frecuencia para chequear la función de su hígado durante el tratamiento. Llame a su médico si usted tiene cualquier signo de problemas en el hígado, como dolor o sensación de molestia en la parte superior del estómago, picazón, orina oscura, heces fecales de color arcilla, o ictericia (color amarillo de la piel u ojos). Su médico puede

llegar a indicarle que deje de tomar Sunitinib de manera temporal o permanente si desarrolla problemas hepáticos.

2- ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

¿Qué es Sunitinib?

Sunitinib es una medicina para el cáncer que interfiere con el crecimiento y la propagación de las células cancerosas en el cuerpo. Sunitinib es usado para tratar ciertos tipos de tumores avanzados o progresivos del sistema digestivo, el páncreas, o los riñones, en particular:

- un cáncer poco común del estómago, intestino o esófago llamado tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cuando:
 - ha tomado el medicamento Mesilato de Imatinib y no detuvo el crecimiento del cáncer, o
 - no puede tomar Mesilato de Imatinib.
- cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado o CCR).
- adultos con cáncer de riñón que no se ha propagado (localizado) y que tienen un alto riesgo de que el CCR regrese después de una cirugía de riñón.
- un tipo de cáncer de páncreas conocido como tumores neuroendocrinos de páncreas (TPN), que ha progresado y no se puede tratar con cirugía.

No se sabe si Sunitinib es seguro y eficaz en niños.

¿Cómo funciona este medicamento?

Sunitinib pertenece a un grupo de fármacos que inhiben de manera indirecta una importante enzima llamada proteína quinasa. Los cánceres o tumores son grupos de células de crecimiento acelerado y descontrolado. Los tumores para poder crecer y diseminarse a otras partes del organismo, requieren de la enzima proteína quinasa al estar involucrada en el crecimiento y multiplicación celular. Al ser inhibida la proteína quinasa por el Sunitinib, el tumor detiene su crecimiento y no logra diseminarse.

3- ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR SUNITINIB Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Proren®?

No debe usar Sunitinib si es alérgico a éste o a alguno de sus componentes.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Proren®?

Antes de tomar este medicamento debe informar a su médico si usted tiene:

- Problemas en el hígado o riñón.
- Problemas del corazón, presión arterial alta, trastorno del ritmo cardíaco.
- Convulsiones.
- Un trastorno hemorrágico o de la coagulación de la sangre.
- Un trastorno de su glándula tiroidea o glándula suprarrenal.
- Historial personal o de familia del síndrome de Prolongación del Intervalo QT.
- Un historial de accidente cerebrovascular, ataque al corazón, fallo cardíaco congestivo, un coágulo sanguíneo, o enfermedad de las arterias coronarias.
- Antecedentes de niveles bajos de azúcar en sangre o diabetes.
- Planea someterse a una cirugía o ha tenido una cirugía reciente. Debe dejar de tomar Sunitinib al menos 3 semanas antes de la cirugía planificada. Consulte "5) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER SUNITINIB?"
- Algún otro problema de salud.
- Alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando.

En casos raros, esta medicina puede causar pérdida del hueso (osteonecrosis) de la mandíbula. Los síntomas incluyen dolor, entumecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, encías rojas o hinchadas, dientes flojos, llagas dentro de la boca, dolor en la boca o dientes, o cicatrización lenta después de algún tratamiento odontológico. Informe a su médico si usted experimenta alguno de estos síntomas. La osteonecrosis de la mandíbula puede ocurrir con mayor probabilidad si al mismo tiempo del tratamiento con Sunitinib usted tiene una exposición a otros factores de riesgo, como pueden ser los bifosfonatos o enfermedades o procedimientos dentales invasivos. Informe a todos sus proveedores de atención médica y dentistas que está tomando Sunitinib ya que deberán hablar con el médico que le recetó Sunitinib antes de someterse a una cirugía o a un procedimiento médico o dental.

No use Sunitinib si usted está embarazada. Le puede causar daño al bebé nonato. Use un método efectivo de control de la natalidad, y dígame a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento o si planea quedar embarazada.

Informe a su médico si usted se encuentra amamantando o tiene planes de amamantar ya que no se sabe si Sunitinib pasa a la leche materna o si le puede hacer daño al bebé lactante.

Usted no debe amamantar mientras está tomando Sunitinib y por al menos 4 semanas después de la última dosis

En el caso de las pacientes mujeres que puedan quedar embarazadas:

- Su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Sunitinib.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas después de la última dosis de Sunitinib.

- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si usted queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con Sunitinib.

Los hombres con parejas femeninas que pueden llegar a quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante por lo menos 7 semanas después de su última dosis de Sunitinib.

Sunitinib puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Informe a su proveedor de atención médica si esto le preocupa.

¿Puedo tomar Sunitinib con otros medicamentos?

El uso de Sunitinib con ciertos otros medicamentos puede causar efectos secundarios graves. Por ejemplo, es posible que tenga un mayor riesgo de problemas graves en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis) si toma Sunitinib junto con un bifosfonato. Informe acerca de todas las medicinas que usted esté usando, comience a usar, o deje de usar durante su tratamiento con Sunitinib, especialmente si está tomando o ha tomado un medicamento para la osteoporosis o enfermedad de Paget, como:

- Risedronato
- Pamidronato
- Ibandronato
- Alendronato
- Ácido zoledrónico
- Etidronato
- Tiludronato

Tenga en cuenta que esta lista no está completa, muchas otras drogas pueden interactuar con Sunitinib, incluyendo medicinas que se obtienen con o sin receta, vitaminas, y productos herbarios. No todas las interacciones posibles aparecen en esta guía del medicamento. Conozca los medicamentos que toma y mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico cuando obtenga un medicamento nuevo. Tenga en consideración que debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, esto incluye: medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

4- ¿CÓMO DEBO TOMAR PROREN?

Siga todas las instrucciones que su médico le indica sobre su prescripción. Tal vez su médico en ocasiones cambie su dosis para asegurarse de que está obteniendo los mejores resultados. No tome esta medicina en cantidades mayores o menores, o por más tiempo de lo recomendado.

Su presión sanguínea y función de su hígado pueden necesitar ser chequeadas al principio de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas.

Sunitinib por lo general se toma una vez al día. Sunitinib, en particular en los tratamientos para GIST y CCR, a veces es tomado por 4 semanas, seguidas por 2 semanas sin droga, constituyendo esto 1 ciclo de tratamiento completo. Su médico va a determinar cuántos ciclos de tratamiento completo usted necesita basado en su condición. En el caso de consumir Sunitinib para el tratamiento de pNET, tómelo 1 vez al día hasta que su médico le indique que deje de hacerlo. Siempre tome Proren® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Sunitinib sin consultar primero con su médico.

La vía de administración de este producto es oral. Sunitinib se puede tomar con o sin comida.

No triture, mástique, o abra una cápsula de Sunitinib. Tráguela entera. La medicina de una cápsula triturada o quebrada puede ser peligrosa si le cae en su piel. Si eso ocurre, lave su piel con jabón y agua y enjuáguela por completo.

No beba jugo de pomelo ni coma pomelo durante su tratamiento con Sunitinib. Pueden hacer que tenga demasiado Sunitinib en su cuerpo.

Para estar seguro de que esta medicina no le está haciendo daño, usted va a necesitar exámenes de sangre y de orina con frecuencia.

Su función cardíaca puede también necesitar ser chequeada con un electrocardiograma (ECG o EKG) regularmente, y también puede que necesite exámenes dentales frecuentes. No falte a ninguna de las visitas médicas establecidas por su médico.

Si necesita cirugía o un procedimiento dental, informe al cirujano o dentista por adelantado que usted está usando Sunitinib. Quizás necesite dejar de usar la medicina por un breve tiempo.

Si olvida tomar una dosis:

Si han pasado menos de 12 horas, tome la dosis pasada tan pronto se acuerde. Si ya han transcurrido más de 12 horas, saltéese la dosis en cuestión y simplemente tome la próxima dosis en el horario correspondiente. No tome más medicina para alcanzar la dosis pasada e informe a su médico sobre cualquier dosis omitida.

Si toma más Sunitinib del que debe:

Si toma más Sunitinib del que debe, informe 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 PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Mientras tome Sunitinib debe evitar:

Esta medicina puede pasar a los fluidos corporales (incluyendo la orina, heces, vómito, semen, fluido vaginal). Durante al menos 48 horas después de recibir una dosis, evite que sus fluidos corporales entren en contacto con sus manos u otras superficies. Los pacientes o quienes los cuidan deben usar guantes de goma mientras limpien fluidos corporales, desechen la basura contaminada o laven ropa o cambien pañales. Lávese las manos antes y después de haberse quitarse los guantes.

Lave la ropa contaminada y la ropa de cama separada de las demás prendas.

Los fluidos corporales no deben ser manejados por una mujer que está embarazada o que pudiera quedar embarazada. Use condones durante la actividad sexual para evitar la exposición a los líquidos corporales.

5) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER SUNITINIB?

Busque atención médica de emergencia si usted tiene alguno de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta.

Sunitinib puede causar efectos severos o fatales en su hígado.***Llame a su médico si usted tiene:***

- Problemas del hígado: dolor o sensación de molestia en la parte superior del estómago, picazón, orina oscura, heces fecales de color arcilla, ictericia (color amarillo de la piel u ojos).

También llame a su médico de inmediato si usted tiene:

- sensación de que le falta aire al respirar (aun cuando la actividad es leve), hinchazón en sus tobillos o pies;
- dolor de cabeza con dolor de pecho y mareo severo, desmayo, palpitaciones cardíacas rápidas o fuertes;
- enrojecimiento, dolor, descamación como de quemadura solar en las palmas de sus manos o en las plantas de sus pies;
- sangrado inusual (nariz, boca, vagina, o recto);
- signos de sangrado interno en su cuerpo, cambios en su estado mental, moretones fáciles, sangre en la orina, dolor e hinchazón en su estómago, heces con sangre o alquitranadas, tos con sangre o vómito que parece café molido;

- signos de destrucción de las células tumorales, dolor en la parte inferior de la espalda, sangre en su orina, orinar poco o nada; calambres; debilidad u opresión muscular, latido cardíaco rápido o lento, pulso débil, sensación de que le falta aire al respirar; confusión, desmayo;
- presión arterial peligrosamente alta, dolor de cabeza severo, visión borrosa, palpitaciones en su cuello o en sus oídos, sangrado por la nariz, ansiedad, confusión, dolor severo en el pecho, falta de aire al respirar, latidos cardíacos irregulares, convulsiones;
- síntomas de un problema hormonal, cansancio severo, depresión, latido cardíaco rápido, agitación, temblores, sentirse nervioso, sudoración, sensación de calor, náusea, vómitos, diarrea, pérdida del cabello, periodos menstruales irregulares;
- reacción severa de la piel, fiebre, dolor de garganta, hinchazón en su cara o lengua, quemazón en sus ojos, dolor de la piel, seguido por un sarpullido rojo o púrpura que se extiende (especialmente en la cara o la parte superior del cuerpo) y causa ampollas y descamación.

Efectos secundarios comunes pueden incluir:

- Indigestión, disminución del apetito, dolor de estómago (en el área abdominal), náusea, vómitos, diarrea.
- Sentirse débil o cansado.
- Dolor, ampollas o úlceras en su boca, encías rojas o hinchadas, el sentido del sabor alterado, dificultad al tragar.
- Aumento de la presión arterial.
- Ampollas o sarpullido en las palmas de las manos y las plantas de los pies.
- Recuentos bajos de plaquetas.

Sunitinib también puede causar otros problemas de la piel que incluyen: sequedad, grosor o agrietamiento de la piel.

Esta lista no menciona todos los efectos secundarios y puede ser que ocurran otros. Llame a su médico para consejos médicos relacionados a efectos secundarios.

Sunitinib puede causar también efectos adversos serios:

Presión arterial alta, que es común con Sunitinib y que, en ocasiones, puede llegar a ser grave. Asegúrese de seguir las instrucciones indicadas por su médico sobre cómo controlar su presión arterial de manera regular. Si su presión arterial es alta o si experimenta dolor de cabeza intenso, aturdimiento, mareos o cambios en la visión llame a su médico. De ser necesario, su médico puede recetarle medicamentos para tratar la presión arterial alta. Incluso, su médico puede llegar a suspender temporalmente su tratamiento con Sunitinib hasta que se controle el aumento de la presión arterial.

Problemas de sangrado. Si bien el sangrado es común durante el tratamiento con Sunitinib, también se puede generar problemas graves de sangrado que pueden llegar a provocar la muerte. Es por esto, que debe llamar a su médico de inmediato si experimenta dolor e hinchazón en el estómago (en la zona del abdomen), vómitos con sangre, heces negras y pegajosas, sangre en la orina, dolor de cabeza o cambios en su estado mental, tos con sangre o algún problema de sangrado grave durante el tratamiento con Sunitinib. Su médico puede informarle acerca de otros síntomas a los que debe estar atento y realizarle análisis de sangre si es necesario y controlar el sangrado.

Si está tomando Warfarina o Acenocumarol, medicamentos que diluyen la sangre para evitar trombos, puede haber un mayor riesgo de sangrado. Informe a su médico si usted se encuentra bajo tratamiento con estos medicamentos.

Problemas cardíacos, los cuales pueden incluir insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco y problemas del músculo cardíaco (miocardiopatía) que pueden provocar la muerte. Informe a su médico si se siente muy cansado, le falta el aire o tiene los pies y los tobillos hinchados. Su médico puede interrumpir su tratamiento con Sunitinib si tiene signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Cambios anormales en el ritmo cardíaco, es decir, cambios en la actividad eléctrica del corazón, también llamados prolongación del intervalo QT, que pueden causar latidos cardíacos irregulares que pueden poner en peligro la vida. Su médico puede realizar electrocardiogramas y análisis de sangre (electrolitos) para detectar estos problemas durante su tratamiento con Sunitinib. Informe a su médico de inmediato si se siente mareado, débil o tiene latidos cardíacos anormales durante su tratamiento.

Problemas estomacales e intestinales graves, que en ocasiones pueden conducir 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 ayuda médica de inmediato si tiene dolor en el área del estómago (abdominal) que no desaparece o es intenso durante el tratamiento con Sunitinib.

Síndrome de lisis tumoral (SLT) que es causado por la descomposición rápida de las células cancerosas y puede provocar la muerte. El SLT puede causar insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y, a veces, la muerte. Su médico puede hacerle análisis de sangre para verificar si tiene SLT.

Cambios anormales en el cerebro, también conocidos como Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), que puede causar una serie de síntomas que incluyen dolor de cabeza, confusión y pérdida de la visión. Algunas personas que han tomado Sunitinib han desarrollado RPLS que puede conducir a la muerte, por lo que su médico puede interrumpir su tratamiento con Sunitinib si tiene signos y síntomas de RPLS.

Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH). La MAT es una afección que puede ocurrir durante el tratamiento con Sunitinib y que implica lesión de los vasos sanguíneos más pequeños y la formación de coágulos sanguíneos. La MAT se acompaña de una disminución

de los glóbulos rojos y de las células que intervienen en la coagulación. La TMA puede dañar los órganos de su cuerpo, como el cerebro y los riñones, y en ocasiones puede provocar la muerte. Su médico puede indicarle que deje de tomar Sunitinib si desarrolla MAT.

Proteína en la orina se han detectado en personas que han tomado Sunitinib y, en algunos casos, también han desarrollado problemas renales que pueden provocar la muerte. Su médico lo revisará para detectar este problema. Si hay demasiada proteína en la orina, su médico puede indicarle que deje de tomar Sunitinib.

Reacciones graves en piel y boca que pueden provocar la muerte. Si tiene signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, deje de tomar Sunitinib y llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato. Entre los signos y síntomas a considerar se incluyen: sarpullido severo con ampollas o descamación de la piel, llagas dolorosas o úlceras en la piel, labios o dentro de la boca y daño tisular (fascitis necrosante).

Problemas tiroideos, por lo que su médico puede realizar pruebas para verificar su función tiroidea durante el tratamiento con Sunitinib. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante su tratamiento con Sunitinib: sensación de cansancio que empeora y no se va, aumento o pérdida de peso, pérdida de apetito, sentirse deprimido, problemas con el calor, entrar rápidamente en calor, periodos menstruales irregulares o ausencia de periodos menstruales, náuseas o vómitos, diarrea, dolor de cabeza, pérdida de cabello, sensación de nerviosismo o agitación, temblores o sudoración.

Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia) que puede hacer que pierda el conocimiento o que deba ser hospitalizado. Llame a su médico de inmediato si tiene algún signo o síntoma de un nivel bajo de azúcar en la sangre grave durante su tratamiento con Sunitinib. Entre los signos y síntomas de un bajo nivel de azúcar en sangre se pueden incluir: dolor de cabeza, irritabilidad, somnolencia, hambre, debilidad, latidos rápidos del corazón, mareos, sudoración, confusión o sensación de nerviosismo. El nivel bajo de azúcar en la sangre con Sunitinib puede empeorar en personas que tienen diabetes y toman medicamentos antidiabéticos. Su médico debe controlar periódicamente sus niveles de azúcar en la sangre durante el tratamiento con Sunitinib y es posible que deba ajustar la dosis de sus medicamentos antidiabéticos.

Problemas en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis) graves se han producido en algunas personas que toman Sunitinib. Ciertos factores de riesgo, como tomar un bifosfonato o tener una enfermedad dental, pueden aumentar el riesgo de padecer osteonecrosis. Su médico puede indicarle que consulte a su dentista antes de comenzar a tomar Sunitinib e indicarle que evite los procedimientos dentales, si es posible, durante su tratamiento con Sunitinib, especialmente si está recibiendo un bifosfonato de manera intravenosa. Informe a su médico si planea someterse a algún procedimiento dental antes o durante el tratamiento con Sunitinib. En caso de requerir someterse a un procedimiento dental planificado, debe dejar de tomar Sunitinib con al menos 3 semanas de anticipación. Luego, su médico deberá indicarle cuándo es que puede comenzar a tomar Sunitinib nuevamente.

Problemas de cicatrización de heridas se han producido en algunas personas que toman Sunitinib. Informe a su médico si planea someterse a alguna cirugía antes o durante el tratamiento con Sunitinib. En tal caso, usted deberá dejar de tomar Sunitinib con al menos 3 semanas de anticipación de la cirugía planificada y su médico deberá informarle cuándo es que puede comenzar a tomar Sunitinib nuevamente después de la cirugía.

6) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR SUNITINIB?

Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C. Protegido de la luz

7) LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información más importante de Proren® (Sunitinib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Ud. puede tomar Proren® (Sunitinib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Proren® (Sunitinib) luego de la fecha de vencimiento.

Composición

Cada cápsula de 12,5 mg contiene: 16,7 mg de Sunitinib Malato equivalentes a 12,5 mg del principio activo Sunitinib. Los demás componentes son: manitol, croscarmelosa sódica, povidona K30 y estearato de magnesio. Los componentes utilizados para fabricar la cápsula son: colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante rojo allura (16035), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 25 mg contiene: 33,4 mg de Sunitinib Malato equivalentes a 25 mg del principio activo Sunitinib. Los demás componentes son: manitol, croscarmelosa sódica, povidona K30 y estearato de magnesio. Los componentes utilizados para fabricar la cápsula son: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante azul brillante (CI 42090), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 37,5 mg contiene: 50,1 mg de Sunitinib Malato equivalentes a 37,5 mg del principio activo Sunitinib. Los demás componentes son: manitol, croscarmelosa sódica, povidona K30 y estearato de magnesio. Los componentes utilizados para fabricar la cápsula son: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 50 mg contiene: 66,8 mg de Sunitinib Malato equivalentes a 50 mg del principio activo Sunitinib. Los demás componentes son: manitol, croscarmelosa sódica, povidona K30 y estearato de magnesio. Los componentes utilizados para fabricar la cápsula son: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante azul brillante (CI 42090), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Presentación

Proren® (Sunitinib) 12,5 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 25 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 37,5 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 50 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.079

LABORATORIO LKM S.A.
Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone– Farmacéutico
Elaboración en: Lynch 3461/63, CABA

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.”

Fecha última revisión: noviembre 2021.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-29268754 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.19 10:30:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.19 10:30:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

PROREN® 12.5
PROREN® 25
PROREN® 37.5
PROREN® 50

SUNITINIB 12,5 mg - 25 mg - 37,5 mg - 50 mg

Cápsulas duras
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de 12,5 mg contiene:

Sunitinib Malato*	16,7 mg
Manitol	28,1 mg
Croscarmelosa Sódica	2,5 mg
Povidona K30	2,1 mg
Estearato de Magnesio	0,6 mg

(*Equivalentes a 12,5 mg de Sunitinib)

Componentes de la cápsula: colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante rojo allura (16035), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 25 mg contiene:

Sunitinib Malato*	33,4 mg
Manitol	56,2 mg
Croscarmelosa Sódica	5,0 mg
Povidona K30	4,2 mg
Estearato de Magnesio	1,2 mg

(*Equivalentes a 25 mg de Sunitinib)

Componentes de la cápsula: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante azul brillante (CI 42090), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 37,5 mg contiene:

Sunitinib Malato*	50,1 mg
Manitol	84,2 mg
Croscarmelosa Sódica	7,5 mg
Povidona K30	6,3 mg
Estearato de Magnesio	1,9 mg

(*Equivalentes a 37,5 mg de Sunitinib)

Componentes de la cápsula: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

Cada cápsula de 50 mg contiene:

Sunitinib Malato*	66,8 mg
Manitol	112,3 mg
Croscarmelosa Sódica	10,0 mg
Povidona K30	8,4 mg
Estearato de Magnesio	2,5 mg

(*Equivalentes a 50 mg de Sunitinib)

Componentes de la cápsula: colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante azul brillante (CI 42090), dióxido de titanio y gelatina en c.s.

ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD

Hepatotoxicidad: se ha observado en los ensayos clínicos y en la experiencia post - comercialización. Esta hepatotoxicidad puede ser grave, y se han reportado muertes. Se debe controlar la función hepática e interrumpir, reducir o suspender la dosis de Sunitinib de acuerdo con lo recomendado en este prospecto.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína quinasa.
Código ATC: LO1XE04.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Proren® (Sunitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) después de la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con Mesilato de Imatinib o en caso de intolerancia al Mesilato de Imatinib.

Carcinoma de células renales (CCR) avanzado

Proren® (Sunitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

Tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales (CCR)

Proren® (Sunitinib) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de CCR recurrente luego de una nefrectomía.

Tumores pancreáticos neuroendocrinos (TPN) avanzados

Proren® (Sunitinib) está indicado para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos bien diferenciados (TPN) progresivos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada e irreseccable.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

L-malato de Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Sunitinib, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}) osciló entre 6 y 12 horas.

Efecto de la comida

Los alimentos no tienen efecto significativo sobre la biodisponibilidad de Sunitinib.

Distribución

Según bibliografía disponible, en los ensayos *in vitro*, la unión de Sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración en el rango de 100 a 4000 ng/ml. El volumen aparente de distribución (V_d/F) para Sunitinib fue elevado (2230 L).

Interacciones metabólicas

Según bibliografía publicada, Sunitinib y su metabolito activo principal no inducen de manera clínicamente relevante a las isoformas del citocromo (CYP) CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4/5 ni tampoco inhiben el metabolismo de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11.

Eliminación

Después de la administración de una sola dosis por vía oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de Sunitinib y de su principal metabolito activo son de aproximadamente 40 - 60 horas, y 80 - 110 horas, respectivamente. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h, con una variabilidad

interpaciente del 40%.

Metabolismo

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, isoforma del citocromo P450, a su metabolito activo principal, el cual es metabolizado aún más por la misma 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.

El metabolito activo primario comprende del 23% al 37% de la exposición total. Después de una dosis radiomarcada, Sunitinib y su metabolito activo fueron los principales compuestos identificados en el plasma, que representan el 92% de la radiactividad.

Excreción

Según bibliografía disponible, luego de la administración de una dosis radiomarcada de Sunitinib, este y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales que se identificaron en orina y heces, representando el 86% y 74% de la radioactividad, respectivamente. De la dosis radiomarcada administrada, aproximadamente un 61% se recuperó de las heces y un 16% de la dosis de la orina.

Poblaciones especiales

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, respectivamente) en comparación con sujetos con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Según la bibliografía publicada, no se ha establecido la seguridad en pacientes con ALT o AST >2,5 veces el límite superior normal (LSN) o con >5 veces el LSN y metástasis hepáticas.

Insuficiencia renal

No se observaron ni pronosticaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Sunitinib o su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr de 50 a 80 ml/min), moderada (CLcr de 30 a <50 ml/min) o severa (CLcr <30 ml/min) que no estaban en tratamiento de diálisis, en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Aunque Sunitinib no se eliminó mediante hemodiálisis, en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores en comparación con sujetos con una función renal normal.

Peso, estado de salud, edad, raza y sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso, a la escala del estado de salud ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) la edad, la raza o el sexo.

Propiedades farmacodinámicas

Sunitinib puede causar la prolongación del intervalo QT de manera dependiente de la dosis, lo que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la Torsade de Pointes.

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 CCR avanzado, 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 (Esquema 4/2) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Sunitinib para los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TPN) es de 37,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Sunitinib para el tratamiento adyuvante del CCR es de 50 mg por vía oral una vez al día, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de descanso (Esquema 4/2), durante nueve ciclos de 6 semanas.

Sunitinib puede tomarse con o sin alimentos.

Ajustes de dosis

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

Según bibliografía disponible, en el caso de TPN, la dosis máxima administrada fue de 50 mg al día y a dosis mínima administrada de Sunitinib como tratamiento adyuvante del CCR fue de 37,5 mg al día.

Los inhibidores CYP3A4, tales como ketoconazol, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para la administración concomitante que no posea o que, a lo sumo, posea un potencial mínimo para inhibir el CYP3A4.

Puede que sea necesario reducir las dosis de Sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCR, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso (Esquema 4/2), o de 25 mg al día para TPN, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Los inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib.

Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo del CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de Sunitinib de manera progresiva hasta alcanzar una dosis máxima de 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCR, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso (Esquema 4/2), o de 62,5 mg al día para TPN, en todos los casos basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Modificación de dosis por estadio final de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes en estadio final de enfermedad renal (EFER) con hemodiálisis.

Sin embargo, dada la menor exposición en comparación con los pacientes con función renal normal, las dosis subsecuentes pueden ser incrementadas gradualmente hasta el doble en función de la seguridad y la tolerabilidad.

Posología en 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 por lo que 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 de 65 años.

Insuficiencia hepática

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

Deterioro de la función renal

No es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial cuando se administra Sunitinib a pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 50 a 80 ml/min), moderada (CLcr 30 a <50 ml/min) o severa (CLcr <30 ml/min). En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis, no es necesario ajustar la dosis.

En cualquier caso, los ajustes de dosis posteriores deben basarse en la seguridad y la tolerabilidad individual.

Forma de administración

Proren® (Sunitinib) 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 incluidos en la composición del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha observado hepatotoxicidad, esta puede ser grave, y se han reportado muertes.

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de Sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de Sunitinib.

Hemorragia y perforación de la víscera

Según bibliografía disponible, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, que se dieron en los tractos: gastrointestinal, respiratorio y urinario. También han acontecido eventos hemorrágicos a nivel cerebral y tumoral. Las hemorragias relacionadas con el tumor pueden ocurrir de manera repentina y, en el caso de tratarse de tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar graves y potencialmente mortales. Se informaron casos de hemorragias pulmonares, algunas con desenlace fatal, en pacientes tratados con Sunitinib para CCR metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico, por lo que Sunitinib no está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Sumado a esto, se han reportado complicaciones gastrointestinales serias, algunas veces fatales, incluyendo perforación gastrointestinal, en pacientes con enfermedades intraabdominales tratados con Sunitinib.

Es por todo esto, que se deben incluir series completas de recuento sanguíneo y exámenes físicos para la evaluación clínica de los eventos hemorrágicos.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con Sunitinib que podría llegar a causar insuficiencia hepática o incluso hasta la muerte. La insuficiencia hepática incluye ictericia, transaminasas elevadas y/o hiperbilirrubinemia junto con encefalopatía, coagulopatía y/o insuficiencia renal.

Es por esto, que se deben supervisar las pruebas de función hepática [alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y los niveles de bilirrubina] antes de iniciar el tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento, y según criterio clínico. En caso de hepatotoxicidad de Grado 3 o 4 se deberá interrumpir la toma de Sunitinib hasta su resolución.

En casos de pacientes sin resolución de la hepatotoxicidad de Grados 3 o 4, en pacientes que experimentan con posterioridad cambios graves en las pruebas de función hepática y en pacientes que tienen otros signos y síntomas de insuficiencia hepática se deberá discontinuar el tratamiento con Sunitinib. No se ha establecido la seguridad en pacientes con ALT o AST >2,5 veces el límite superior normal (LSN) o con >5 veces el LSN y metástasis hepáticas.

Trastornos hepatobiliares

El tratamiento con Sunitinib puede asociarse con colecistitis, incluida colecistitis acalculosa.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, el paciente deberá consultar con su médico.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con Sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con Sunitinib por al menos 3 semanas como medida de precaución en pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos programados.

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, y no se debe administrar Sunitinib durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con exposición concomitante a otros factores de riesgo, como los bifosfonatos o enfermedades o procedimientos dentales invasivos, que pueden aumentar el riesgo de ONM.

Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Dado que los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo es que, de manera periódica y antes del inicio del tratamiento con Sunitinib, se debe realizar un examen dental. Además, se debe aconsejar a los pacientes sobre 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. De ser posible, en pacientes con cirugía dental programada o con procedimientos dentales invasivos, se debe retener el tratamiento con Sunitinib durante, por lo menos, las 3 semanas precedentes. En caso de desarrollo de ONM, se debe suspender el tratamiento con Sunitinib hasta su resolución completa.

Toxicidad embrio-fetal

Sunitinib puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Debe advertirse a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con Sunitinib y por 4 semanas posteriores a la dosis final.

Hipersensibilidad/angioedema

Pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del sentido del gusto

Se notificó disgeusia en los pacientes que recibieron Sunitinib.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado algunos casos de SLT, en ocasiones mortales, particularmente en pacientes con CCR o GIST. El principal factor de riesgo del SLT consiste en haber tenido una mayor masa tumoral previo al tratamiento, pero también hay otros factores de riesgo como: insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, por ejemplo, se ha de considerar la hidratación profiláctica.

Microangiopatía trombótica

Sunitinib administrado como monoterapia y en combinación con Bevacizumab, ha desarrollado casos de microangiopatía trombótica (MTB), incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, que algunas veces condujeron a la falla renal o a un desenlace fatal. Sunitinib no está aprobado para su uso en combinación con Bevacizumab.

Discontinuar Sunitinib en pacientes que están desarrollando MTB. Se ha observado que, luego de la discontinuación de Sunitinib, los efectos de la MTB se revirtieron.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Los pacientes pueden presentar hipertensión, dolor de cabeza, alerta reducida, funciones mentales alteradas y pérdida de visión, incluyendo ceguera cortical. Es necesaria una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico. Suspender Sunitinib hasta su resolución. Se desconoce la seguridad de reiniciar Sunitinib en pacientes con SLPR.

Disfunción de tiroides

Se ha reportado hipertiroidismo, en algunos casos seguidos de hipotiroidismo. Se debe monitorizar la función tiroidea al inicio, y periódicamente, durante el tratamiento como sea clínicamente indicado. Monitorizar de cerca los signos y síntomas de disfunción tiroidea, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis durante el tratamiento con Sunitinib. Iniciar y/o ajustar las terapias para disfunción tiroidea como sea apropiado.

Infecciones e infestaciones: infección grave (con o sin neutropenia)

Las infecciones más comúnmente observadas con Sunitinib incluyen: infecciones respiratorias, del tracto urinario, infecciones de la piel y sepsis/shock séptico.

Hipoglucemia

Se ha asociado a Sunitinib con la hipoglucemia sintomática, que puede resultar en la pérdida de la conciencia, o requerir hospitalización.

Las reducciones en los niveles de glucosa en la sangre pueden ser peores en los pacientes diabéticos. Compruebe los niveles de glucosa en la sangre con regularidad al inicio, durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del tratamiento con Sunitinib. Para los casos de pacientes diabéticos, evaluar si la dosis del fármaco antidiabético necesita ser ajustada para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Proteinuria

Se han reportado proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de estos casos resultaron en falla renal y desenlace fatal.

Controlar a los pacientes para el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. Realizar la línea de base y análisis de orina periódicos durante el tratamiento, con un seguimiento de medición de proteínas en orina de 24 horas como se indica clínicamente. Interrumpir Sunitinib y reducir la dosis si el contenido de proteínas en orina de 24 horas es ≥ 3 gramos. Sunitinib deberá discontinuarse en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de ≥ 3 gramos de proteína en la orina a pesar de las reducciones de dosis. La seguridad del tratamiento continuado con Sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa no ha sido evaluada.

Toxicidades dermatológicas

Sunitinib puede causar reacciones cutáneas graves, incluyendo casos de eritema multiforme (EM), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunas de las cuales fueron mortales. Discontinuar de forma permanente Sunitinib por estas reacciones adversas cutáneas graves.

Se han informado casos de fascitis necrotizante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Sunitinib, incluyendo del perineo y secundarios a la formación de fistulas. Discontinuar Sunitinib en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante.

Advertir a los pacientes que puede ocurrir despigmentación del cabello o la piel durante el tratamiento con Sunitinib debido al color del principio activo (amarillo). Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies

Eventos cardiovasculares

Según información disponible, se han informado eventos cardiovasculares, incluyendo: insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio. Algunos de estos eventos tuvieron desenlaces fatales.

También debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En caso de que el paciente experimente manifestaciones clínicas de ICC debe suspenderse el tratamiento con Sunitinib. En caso de pacientes que no tengan evidencia clínica de ICC que tengan una fracción de eyección superior al 20% pero inferior al 50% del valor inicial o por debajo del límite inferior normal si no se obtuvo la fracción de eyección inicial, se debe interrumpir el tratamiento con Sunitinib y/o reducir la dosis.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

Sunitinib puede causar prolongación del intervalo QT de una manera dosis-dependiente, la que puede resultar en un incremento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Según bibliografía disponible, se observó Torsade de Pointes en $<0,1\%$ de los pacientes.

Monitorizar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT, incluyendo pacientes con historial de prolongación del intervalo QT, pacientes que están tomando antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteración de electrolitos. Considerar monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (por ejemplo, magnesio y potasio) durante el tratamiento con Sunitinib.

Monitorizar más frecuentemente el intervalo QT cuando se administre Sunitinib concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 o drogas que se conozca que prolongan el intervalo QT. Considerar la reducción de dosis de Sunitinib.

Hipertensión

Monitorizar la presión sanguínea al inicio del tratamiento y según sea clínicamente indicado. Iniciar y/o ajustar la terapia antihipertensiva como sea apropiado. En casos de hipertensión, suspender Sunitinib hasta que la hipertensión sea controlada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

La administración de Sunitinib en conjunto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ritonavir, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, jugo de pomelo, Ketoconazol) 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. De no poder evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 debe considerarse una reducción en la dosis de Sunitinib (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

La administración de Sunitinib en conjunto 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.

De no poder evitarse la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 debe de considerarse un aumento en la dosis de Sunitinib (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Drogas que prolongan el intervalo QT

Sunitinib está asociado con prolongación del intervalo QT. Monitorizar el intervalo QT con electrocardiogramas más frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento concomitante con medicación que se conozca prolongue el intervalo QT.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Según bibliografía disponible, el potencial carcinogénico de Sunitinib ha sido evaluado en 2 especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. Hubo hallazgos positivos similares en ambas especies. En ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinomas gastroduodenales y/o hiperplasia de la mucosa gástrica, así como una mayor incidencia de hemangiosarcomas de fondo con dosis diarias de Sunitinib de ≥ 25 mg/kg/día en estudios de 1 o 6 meses de duración.

No se observaron cambios proliferativos en ratones transgénicos rasH2 a 8 mg/kg/día. De manera similar, en un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, la administración de Sunitinib en ciclos de 28 días seguidos de períodos sin dosis de 7 días resultó en hallazgos de carcinoma duodenal a dosis tan bajas como 1 mg/kg/día [aproximadamente 0,9 veces la AUC combinada (exposición sistémica combinada de Sunitinib más su metabolito activo) en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg]. A la dosis alta de 3 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el AUC combinado de pacientes a los que se administró la dosis diaria recomendada de 50 mg), la incidencia de tumores duodenales aumentó y se acompañó de hallazgos de hiperplasia de células mucosas gástricas y de una mayor incidencia de feocromocitoma e hiperplasia de la glándula suprarrenal.

De acuerdo con la bibliografía publicada, Sunitinib no causó daño genético cuando se probó en ensayos *in vitro* [mutación bacteriana (prueba de Ames), aberración cromosómica de linfocitos humanos] y una prueba de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*.

En un estudio publicado de fertilidad femenina y desarrollo embrionario temprano, se administró Sunitinib oral (0,5, 1,5, 5 mg/kg/día) a ratas hembra durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó pérdida preimplantación en mujeres a las que se les administró 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg). No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad a dosis $\leq 1,5$ mg/kg/día (aproximadamente igual al AUC combinado de pacientes a los que se administró la DDR de

50 mg). Además, se identificaron efectos en el sistema reproductivo femenino en un estudio de monos de dosis repetida oral de 3 meses (2, 6, 12 mg/kg/día). Se observaron cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC combinado de pacientes a las que se les administró el DDR de 50 mg), mientras que se observaron cambios uterinos (atrofia endometrial) con ≥ 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el AUC combinado de pacientes a las que se administró la dosis diaria recomendada de 50 mg). Con la adición de atrofia vaginal, los efectos uterinos y ováricos se reprodujeron a 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces el AUC combinado de pacientes a las que se administró la DDR de 50 mg) en un estudio de monos de 9 meses (0,3, 1,5 y 6 mg/kg/día administrados diariamente durante 28 días seguidos de un respiro de 14 días).

En un estudio publicado de fertilidad en machos, no se observaron efectos reproductivos en ratas macho que recibieron dosis de 1, 3 o 10 mg/kg/día de Sunitinib oral durante 58 días antes del apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la cópula, los índices de concepción y la evaluación de los espermatozoides (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectados por Sunitinib en dosis ≤ 10 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 26 veces el AUC combinado de pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg).

Embarazo

El mecanismo de acción de Sunitinib y los estudios de reproducción en animales, indican que Sunitinib puede llegar a causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Si bien no hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a la droga, 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.

El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y abortos para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

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 debido a los potenciales riesgos para el feto. Los hombres y mujeres con potencial reproductivo deben considerar que Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Test de embarazo

Verificar el estatus de embarazo en mujeres con potencial reproductivo al inicio del tratamiento con Sunitinib.

Fertilidad

Según bibliografía publicada, conforme a los hallazgos en animales, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con Sunitinib

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 humana.

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 y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Anticoncepción

Mujeres: advertir a las mujeres con potencial reproductivo que deben utilizar anticoncepción eficaz

durante el tratamiento con Sunitinib y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Hombres: basado en hallazgos en estudios de reproducción en animales, advertir a los hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con Sunitinib y hasta por 7 semanas después de la última dosis.

Uso en poblaciones específicas

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y más jóvenes.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A o B). Sunitinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia leve (Clcr 50 a 80 ml/min); moderada (Clcr 30 a <50 ml/min) o severa (Clcr <30 ml/min) en que no estén en diálisis.

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes en estadio final de enfermedad renal (EFER) en hemodiálisis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas están descritas en este prospecto:

- Hepatotoxicidad.
- Eventos cardiovasculares.
- Prolongación de intervalos QT y Torsade de Points.
- Hipertensión.
- Eventos hemorrágicos.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Microangiopatía trombótica.
- Proteinuria.
- Toxicidades dermatológicas.
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Disfunción tiroidea.
- Hipoglucemia.
- Osteonecrosis de mandíbula.
- Deterioro en la cicatrización de heridas.

Experiencia en ensayos clínicos publicados

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, los rangos de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparados con los rangos de ensayos clínicos de otras drogas y pueden no reflejar los rangos observados en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en “Advertencias y Precauciones” refleja la exposición a Sunitinib en 7527 pacientes con GIST, CCR (avanzada y adyuvante) o TPN. En esta población de seguridad agrupada, la reacción adversa más común ($\geq 25\%$) fueron fatiga/astenia, diarrea, mucositis/estomatitis, náuseas, disminución del apetito/anorexia, vómitos, dolor abdominal, síndrome de mano-pie, hipertensión, eventos de sangrado, disgeusia/gusto alterado, dispepsia y trombocitopenia.

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con GIST que recibieron Sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, según bibliografía disponible*

Reacciones Adversas	GIST			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Cualquier reacción adversa	94	56	97	51
Gastrointestinal				
Diarrea	40	4	27	0
Mucositis/estomatitis	29	1	18	2
Constipación	20	0	14	2
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia ^a	33	1	29	5
Astenia	22	5	11	3
Dermatológicas				
Decoloración de la piel	30	0	23	0
Rash	14	1	9	0
Síndrome mano-pie	14	4	10	3
Neurológicas				
Alteración del gusto	21	0	12	0
Cardíacas				
Hipertensión	15	4	11	0
Musculoesqueléticas				
Mialgia/dolor en las extremidades	14	1	9	1

(*) Terminología Común para Reacciones Adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0
Abreviaturas: GIST= Tumor del estroma gastrointestinal.

(^a) Incluye disminución del apetito.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes incluyeron: dolor oral que no fuera mucositis/estomatitis en el 6%, cambios en el color de pelo en el 7% y alopecia en el 5% de los pacientes que recibieron Sunitinib.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con GIST que recibieron Sunitinib o placebo en la fase doble ciego de tratamiento*

Valores de laboratorio	GIST			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los Grados* %	Grados 3-4 ^{*,a} %	Todos los Grados* %	Grados 3-4 ^{*,b} %
Cualquier valor		34		22
Hematológicos				
Neutrófilos	53	10	4	0
Linfocitos	38	0	16	0
Plaquetas	38	5	4	0
Hemoglobina	26	3	22	2
Gastrointestinal				

AST/ALT	39	2	23	1
Lipasa	25	10	17	7
Fosfatasa alcalina	24	4	21	4
Amilasa	17	5	12	3
Bilirrubina total	16	1	8	0
Bilirrubina indirecta	10	0	4	0
Metabólicos/Renales				
Creatinina	12	1	7	0
Disminución de potasio	12	1	4	0
Aumento de sodio	20	0	4	1
Cardíacos				
FEVI disminuida	11	1	3	0

(*) Terminología Común para Reacciones Adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0

Abreviaturas: ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; GIST= Tumor del estroma gastrointestinal; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

- (a) Anormalidades de laboratorio Grado 4 en pacientes en tratamiento con Sunitinib que incluyen: fosfatasa alcalina (1%), lipasa (2%), creatinina (1%), disminución de potasio (1%), neutrófilos (2%), hemoglobina (2%) y plaquetas (1%).
- (b) Anormalidades de laboratorio en pacientes con placebo que incluyen: amilasa (1%), lipasa (1%) y hemoglobina (2%).

Cáncer avanzado de células renales.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con CCR que recibieron Sunitinib o Interferón alfa*

Reacción adversa	CCR sin tratamiento previo			
	Sunitinib		Interferón alfa	
	Todos los Grados* %	Grados 3-4** ^a %	Todos los Grados* %	Grados 3-4** ^b %
<i>Cualquier reacción adversa</i>	99	77	99	55
<i>Gastrointestinal</i>				
Diarrea	66	10	21	
Náuseas	58	6	41	<1
Mucositis/estomatitis	47	3	5	2
Vómitos	39	5	17	<1
Dispepsia	34	2	4	1
Dolor abdominal ^c	30	5	12	0
Constipación	23	1	14	1
Boca seca	13	0	7	<1
Dolor oral	14	<1	1	<1
Flatulencia	14	0	2	0
GERD/reflujo esofagitis	12	<1	1	0
Glosodinia	11	0	1	0
Hemorroides	10	0	2	0
<i>Constitucional</i>				
Fatiga	62	15	56	15
Astenia	26	11	22	6
Fiebre	22	1	37	<1
Disminución de peso	16	<1	17	1
Escalofríos	14	1	31	0
Dolor de pecho	13	2	7	1
Influenza como enfermedad	5	0	15	<1

Metabolismo/Nutrición				
Anorexia ^d	48	3	42	2
Neurológicos				
Alteración del gusto ^e	47	<1	15	0
Dolor de cabeza	23	1	19	0
Mareos	11	<1	14	1
Hemorragia/Sangrado				
Sangrado en todos los lugares	37	4 ^f	10	1
Cardíacos				
Hipertensión	34	13	4	<1
Edema periférico	24	2	5	1
Disminución de la fracción de eyección	16	3	5	2
Dermatológicas				
Rash	29	2	11	<1
Síndrome mano-pie	29	8	1	0
Decoloración de la piel/piel amarilla	25	<1	0	0
Piel seca	23	<1	7	0
Cambios en el color de la piel	20	0	<1	0
Alopecia	14	0	9	0
Eritema	12	<1	1	0
Prurito	12	<1	7	<1
Musculoesquelético				
Dolor en las extremidades/molestia en los miembros	40	5	30	2
Artralgia	38	3	19	1
Dolor de espalda	28	5	14	2
Respiratorios				
Tos	27	1	14	<1
Disnea	26	6	20	4
Nasofaringitis	14	0	2	0
Dolor orofaríngeo	14	<1	2	0
Infección del tracto respiratorio superior	11	<1	2	0
Endocrinos				
Hipotiroidismo	16	2	1	0
Psiquiátricos				
Insomnio	15	<1	10	0
Depresión ^g	11	0	14	1

(*) Terminología Común para Reacciones Adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0
Abreviaturas: RAs= reacciones adversas; CCR= carcinoma de células renales.

- (a) ARs Grado 4 en pacientes con Sunitinib incluyendo dolor de espalda (1%), artralgia (<1%), disnea (<1%), astenia (<1%), fatiga (<1%), dolor en los miembros (<1%) y rash (<1%).
- (b) ARs Grado 4 en pacientes con interferón alfa incluyendo disnea (1%), fatiga (1%), dolor abdominal (<1%) y depresión (<1%).
- (c) Incluye dolor en los flancos.
- (d) Incluye disminución del apetito.
- (e) Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.
- (f) Incluye 1 paciente con hemorragia gástrica Grado 5.
- (g) Incluye 1 paciente con humor depresivo.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con CCR que recibieron Sunitinib o interferón alfa

Valores de laboratorio	CCR sin tratamiento previo	
	Sunitinib	Interferón alfa

	Todos los Grados* %	Grados 3-4** ^a %	Todos los Grados* %	Grados 3-4** ^b %
Hematológicos				
Hemoglobina	79	8	69	5
Neutrófilos	77	17	49	9
Plaquetas	68	9	24	1
Linfocitos	68	18	68	26
Renales/metabólicos				
Creatinina	70	<1	51	<1
Creatinina quinasa	49	2	11	1
Ácido úrico	46	14	33	8
Disminución de calcio	42	1	40	1
Fósforo	31	6	24	6
Albúmina	28	1	20	0
Aumento de glucosa	23	6	15	6
Disminución de sodio	20	8	15	4
Disminución de glucosa	17	0	12	<1
Aumento de potasio	16	3	17	4
Aumento de calcio	13	<1	10	1
Disminución de potasio	13	1	2	<1
Aumento de sodio	13	0	10	0
Gastrointestinales				
AST	56	2	38	2
Lipasa	56	18	46	8
ALT	51	3	40	2
Fosfatasa alcalina	46	2	37	2
Amilasa	35	6	32	3
Bilirrubina total	20	1	2	0
Bilirrubina indirecta	13	1	1	0

(*) Criterios de terminología común para reacciones adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0.

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CCR: carcinoma de células renales.

- (a) Las anormalidades de laboratorio de Grado 4 en pacientes que fueron tratados con Sunitinib incluyeron: ácido úrico (14%), lipasa (3%), neutrófilos (2%), linfocitos (2%), hemoglobina (2%), plaquetas (1%), amilasa (1%), ALT (<1%), creatinina quinasa (<1%), creatinina (<1%), aumento de glucosa (<1%), disminución de calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento de potasio (<1%) y disminución de sodio (<1%).
- (b) Las anormalidades de laboratorio Grado 4 en pacientes que fueron tratados con interferón alfa incluyeron: ácido úrico (8%), linfocitos (2%), lipasa (1%), neutrófilos (1%), amilasa (<1%), aumento de calcio (<1%), disminución de glucosa (<1%), aumento de potasio (<1%) y hemoglobina (<1%).

Tratamiento adyuvante de CCR

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con CCR que recibieron Sunitinib

Reacción adversa	Tratamiento adyuvante para CCR			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Cualquier reacción adversa	99	60	88	15
Gastrointestinal				
Mucositis/estomatitis ^a	61	6	15	0
Diarrea	57	4	22	<1

Náuseas	34	2	15	0
Dispepsia	27	1	7	0
Dolor abdominal ^b	25	2	9	<1
Vómitos	19	2	7	0
Constipación	12	0	11	0
Constitucional				
Fatiga/astenia	57	8	34	2
Edema localizado ^c	18	<1	<1	0
Pirexia	12	<1	6	0
Dermatológicos				
Síndrome mano-pie	50	16	10	<1
Rash ^d	24	2	12	0
Cambio en el color del pelo	22	0	2	0
Decoloración de la piel/piel amarillenta	18	0	1	0
Piel seca	14	0	6	0
Cardíacos				
Hipertensión ^e	39	8	14	1
Edema/edema periférico	10	<1	7	0
Neurológicos				
Alteración del gusto ^f	38	<1	6	0
Dolor de cabeza	19	<1	12	0
Endócrinos				
Hipotiroidismo/aumento de TSH	24	<1	4	0
Hemorragia/sangrado				
Eventos hemorrágicos, en todos los sitios ^g	24	<1	5	<1
Metabolismo/nutrición				
Anorexia/disminución del apetito	19	<1	5	0
Musculoesqueléticos				
Dolor en las extremidades	15	<1	7	0
Artralgia	11	<1	10	0

(*) Criterios de terminología común para reacciones adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0.

Abreviaturas: RAs= reacciones adversas; CCR: carcinoma de célula renal.

- (a) Incluye inflamación de las mucosas, estomatitis de úlcera aftosa, ulceración de la boca, ulceración de la lengua, dolor orofaríngeo y dolor oral.
- (b) Incluye dolor abdominal, dolor del abdomen bajo y del abdomen superior.
- (c) Incluye edema localizado, edema facial, edema de párpados, edema periorbital, hinchazón de la cara y edema ocular.
- (d) Incluye dermatitis, dermatitis psoriasisiforme, rash exfoliativo, rash genital, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular y rash prurítico.
- (e) Incluye hipertensión, aumento de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea sistólica, aumento de la presión sanguínea diastólica y crisis hipertensiva.
- (f) Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.
- (g) Incluye epistaxis, sangrado gingival, hemorragia rectal, hemoptisis, hemorragia anal, hemorragia gastrointestinal superior y hematuria.

Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes tratados con Sunitinib incluyeron: síndrome mano-pie (1%), fatiga (<1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y pirexia (<1%).

Anormalidades de laboratorio grados 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Sunitinib incluyeron neutropenia (13%), trombocitopenia (5%), leucopenia (3%), linfopenia (3%), alanina aminotransferasa elevada (2%), aspartato aminotransferasa elevada (2%), hiperglicemia (2%) e hiperpotasemia (2%).

Tumores avanzados pancreáticos neuroendocrinos

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con TPN que recibieron Sunitinib y más comúnmente que los pacientes que recibieron placebo *

Reacción adversa	TPN			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 ^a %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
<i>Cualquier reacción adversa</i>	99	54	95	50
<i>Gastrointestinal</i>				
Diarrea	59	5	39	2
Estomatitis/síndromes orales ^b	48	6	18	0
Náuseas	45	1	29	1
Dolor abdominal ^c	39	5	34	10
Vómitos	34	0	31	2
Dispepsia	15	0	6	0
<i>Constitucional</i>				
Astenia	34	5	27	4
Fatiga	33	5	27	9
Disminución de peso	16	1	11	0
<i>Dermatológicos</i>				
Cambios en el color del pelo	29	1	1	0
Síndrome mano-pie	23	6	2	0
Rash	18	0	5	0
Piel seca	15	0	11	0
<i>Cardíacos</i>				
Hipertensión	27	10	5	1
<i>Hemorragia/sangrado</i>				
Eventos de sangrado ^d	22	0	10	4
Epistaxis	21	1	5	0
<i>Neurológicos</i>				
Disgeusia	21	0	5	0
Dolor de cabeza	18	0	13	1
<i>Psiquiátricos:</i>				
Insomnio	18	0	12	0
<i>Musculoesqueléticos</i>				
Artralgia	15	0	6	0

(*) Criterios de terminología común para reacciones adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0. Abreviaturas: TPN (Tumores avanzados pancreáticos neuroendocrinos).

(a) Reacciones adversas de Grado 4 en pacientes tratados con Sunitinib incluyeron fatiga (1%).

(b) Incluye estomatitis aftosa, dolor gingival, gingivitis, glositis, glosodinia, ulceraciones de la boca, molestia oral, dolor oral, ulceración de la lengua, sequedad de mucosas, inflamación de las mucosas y boca seca.

(c) Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor del abdomen superior.

(d) Incluye hematemesis, hematoquecia, hematoma, hemoptisis, hemorragia, melena y metrorragia.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con TPN que recibieron Sunitinib

Parámetro de laboratorio	TPN			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los Grados* %	Grados 3-4 ^{*,a} %	Todos los Grados* %	Grados 3-4 ^{*,b} %

<i>Gastrointestinal</i>				
Aumento de AST	72	5	70	3
Aumento de fosfatasa alcalina	63	10	70	11
Aumento de ALT	61	4	55	3
Aumento de bilirrubina total	37	1	28	4
Aumento de amilasa	20	4	10	1
Aumento de lipasa	17	5	11	4
<i>Hematológicos:</i>				
Disminución de neutrófilos	71	16	16	0
Disminución de hemoglobina	65	0	55	1
Disminución de plaquetas	60	5	15	0
Disminución de linfocitos	56	7	35	4
<i>Renal/Metabólicos:</i>				
Aumento de glucosa	71	12	78	18
Disminución de albúmina	41	1	37	1
Disminución de fósforo	36	7	22	5
Disminución de calcio	34	0	19	0
Disminución de sodio	29	2	34	3
Aumento de creatinina	27	5	28	5
Disminución de glucosa	22	2	15	4
Disminución de potasio	21	4	14	0
Disminución de magnesio	19	0	10	0
Aumento de potasio	18	1	11	1

(*) El denominador utilizado para la calcular el índice varió de 52 a 82 para Sunitinib y de 39 a 80 para el placebo, basado en el número de pacientes con un valor de base y al menos un valor post-tratamiento. Criterios de terminología común para reacciones adversas (CTCAE por sus siglas en inglés), versión 3.0.

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; TPN: Tumores avanzados pancreáticos neuroendocrinos.

- (a) Las anormalidades de laboratorio Grado 4 en pacientes tratados con Sunitinib incluyeron: creatinina (4%), lipasa (4%), disminución de glucosa (2%), aumento de glucosa (2%), neutrófilos (2%), ALT (1%), plaquetas (1%), aumento de potasio (1%) y bilirrubina total (1%).
- (b) Las anormalidades de laboratorio Grado 4 en pacientes con placebo incluyeron: creatinina (3%), fosfatasa alcalina (1%), aumento de glucosa (1%) y lipasa (1%).

Eventos tromboembólicos venosos:

En la población de seguridad agrupada, 3,5% de los pacientes experimentaron un evento tromboembólico venoso, incluyendo Grados 3-4 en el 2,2% de los pacientes.

Función pancreática

Se observó pancreatitis en 5 pacientes (1%) que recibieron Sunitinib para el tratamiento naïve de CCR comparado con 1 paciente (<1%) que recibió interferón alfa. En un estudio publicado de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para CCR, 1 paciente (<1%) tratado con Sunitinib y ninguno de los tratados con placebo experimentaron pancreatitis. Se observó pancreatitis en 1 paciente (1%) que recibió Sunitinib para TPN y 1 paciente (1%) que recibió placebo.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post aprobación de Sunitinib. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

- ***Desórdenes en la sangre y en el sistema linfático:*** hemorragia asociada con trombocitopenia*.
- ***Desórdenes gastrointestinales:*** esofagitis.

- **Desórdenes hepatobiliares:** colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa.
- **Desórdenes del sistema inmune:** reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.
- **Infecciones e infestaciones:** infección severa (con o sin neutropenia)*. Estas infecciones fueron más comúnmente observadas con Sunitinib e incluyeron infecciones: respiratorias, del tracto urinario, de la piel y sepsis/shock séptico.
- **Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** formación de fístulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión*; miopatía y/o rabdomiólisis con o sin falla renal aguda*.
- **Desórdenes renales y urinarios:** insuficiencia renal y/o falla*.
- **Desórdenes respiratorios:** embolismo pulmonar*, efusión pleural*.
- **Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo:** pioedema gangrenoso, incluyendo desafíos positivos.
- **Desórdenes vasculares:** arteriales (incluyendo aorta), aneurismas, disecciones* y ruptura*; eventos tromboembólicos arteriales*. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral.
- **Desórdenes generales y del sitio de administración:** deterioro en la cicatrización de heridas.
(*) incluyendo algunas fatales.

Sobredosis

El tratamiento en casos de sobredosis debería consistir en medida generales de soporte. No hay un antídoto específico para la sobredosis con Sunitinib. Si está indicado, la eliminación de la droga no absorbida debería lograrse mediante emesis o lavaje gástrico. Se han reportado casos de sobredosis accidental; estos casos fueron asociados con reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad conocido de Sunitinib, o sin reacciones adversas.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C. Protegido de la luz.

PRESENTACIÓN

Proren® (Sunitinib) 12,5 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 25 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 37,5 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

Proren® (Sunitinib) 50 mg: Se presentan en envases conteniendo un frasco por 28 cápsulas y en envases conteniendo: 10 cápsulas (un blíster por 10 cápsulas), 20 cápsulas (dos blísteres por 10 cápsulas cada uno).

uno), 28 cápsulas (dos blísteres por 14 cápsulas cada uno).

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.079

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone– Farmacéutico

Elaboración en: Lynch 3461/63, CABA

**Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT
responde 0800-333-1234”**

Fecha última revisión: noviembre 2021.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-29268754 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.19 10:30:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.19 10:30:38 -03:00