



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-124338720-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-124338720-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SUTENT / SUNITINIB, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg; aprobada por Certificado N° 52.933.

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 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 LABORATORIOS PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUTENT / SUNITINIB, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / SUNITINIB 12,5mg, 25mg y 50mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01725492-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01725345-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.933, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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.

EX-2021-124338720-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.31 00:00:07 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.31 00:00:11 -03:00

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**SUTENT  
L-MALATO DE SUNITINIB  
Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **SUTENT 12,5 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>12,5 mg</b>
Manitol	80,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,600 mg
Povidona K-25	5,600 mg
Estearato de magnesio	1,100 mg

Cada cápsula dura de **SUTENT 25 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>25,0 mg</b>
Manitol	39,663 mg
Croscarmelosa sódica	5,010 mg
Povidona K-25	4,175 mg
Estearato de magnesio	1,252 mg

Cada cápsula dura de **SUTENT 50 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>50,0 mg</b>
Manitol	79,326 mg
Croscarmelosa sódica	10,020 mg
Povidona K-25	8,350 mg
Estearato de magnesio	2,504 mg

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SUTENT?**

**SUTENT 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 del hígado durante el tratamiento con SUTENT:
  - Picazón
  - Piel u ojos amarillos
  - Orina oscura
  - Dolor o molestia en la parte superior derecha del área del estómago

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

Ver “EFECTOS INDESEABLES”, para mayor información sobre los efectos indeseables.

### ¿QUÉ ES SUTENT?

Sutent es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes con:

- Un raro tipo de cáncer de estómago, intestino o esófago denominado GIST (por sus siglas en inglés) (tumores del estroma gastrointestinal) cuando:
  - El tratamiento con mesilato de imatinib no detuvo el crecimiento del cáncer, o
  - Usted no puede tomar mesilato de imatinib.
- Cáncer renal avanzado [carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC)].
- Adultos con cáncer de riñón, que no se haya diseminado (localizado), y que estén con riesgo de recurrencia de RCC, luego de la cirugía de riñón
- Un tipo de cáncer pancreático conocido como tumores neuroendocrinos pancreáticos (*pNET*, por sus siglas en inglés), que ha progresado y no puede ser tratado con cirugía.

Se desconoce si SUTENT es seguro y efectivo en niños.

### ANTES DE USAR SUTENT

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

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 SUTENT. SUTENT 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 SUTENT y hasta por lo menos 4 semanas (1 mes), luego de la última dosis.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando SUTENT. Los mismos deberían contactar al médico que le prescribió SUTENT 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 SUTENT con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios.

Puede tener un mayor riesgo de problemas óseos severos en la mandíbula (osteonecrosis) si toma SUTENT 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.

### CÓMO USAR SUTENT

- Tome SUTENT exactamente como se lo informó su médico.
- Tome SUTENT una vez por día con o sin alimentos.
- Si toma SUTENT 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 SUTENT 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 SUTENT. Puede provocar que tenga demasiada concentración de SUTENT en su organismo.
- Su médico puede pedirle estudios de sangre antes de cada ciclo de tratamiento, para controlar presencia de efectos indeseables.
- 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 SUTENT. Informe a su médico de cualquier dosis perdida.
- Llame a su médico inmediatamente si tomó demasiado SUTENT.

### EFECTOS INDESEABLES

SUTENT puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Ver “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SUTENT?**”
- **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.
- **Cambios anormales en el ritmo cardíaco. Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados “prolongación QT”, pueden causar ritmos cardiacos irregulares que pueden amenazar su vida.** Su médico puede requerir electrocardiogramas y pruebas de sangre (electrolitos) para buscar estos problemas durante su tratamiento con SUTENT. Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, débil, o tiene latidos anormales mientras toma SUTENT.
  - Se siente débil o aturdido, o se desmaya
  - Siente que su ritmo cardiaco es irregular o esta acelerado
  - Mareos
- **Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial alta es común con SUTENT 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
  - AturdimientoSu médico puede prescribirle medicamento/s para tratar la hipertensión, si fuera necesario.
- **Problemas de sangrado:** Los problemas de sangrado son comunes con SUTENT, pero SUTENT puede causar problemas de sangrado que puede provocar la muerte. Su médico lo controlará para detectar hemorragias y es posible que le haga análisis de sangre si es necesario. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas o problemas serios de sangrado durante el tratamiento con SUTENT:

- Dolor e hinchazón del estómago (abdomen)
  - Vómitos con sangre
  - Deposiciones negras y pegajosas
  - Orina con sangre
  - Dolor de cabeza
  - Cambios en el estado mental
  - Tos con sangre
- 
- **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 SUTENT.
  - **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** El SLT esta 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 SUTENT han tenido SLPR, que puede ser mortal.
  - **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 SUTENT. 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.
  - **Proteínas en su orina:** Algunas personas que han tomado SUTENT 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.
  - **Reacciones serias en piel y boca:** SUTENT 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 SUTENT 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 SUTENT. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con SUTENT:
  - 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 SUTENT, y esto puede causarle pérdida de la conciencia, o que necesite ser hospitalizado. La hipoglucemia con SUTENT 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 SUTENT y puede necesitar ajustar la dosis de su medicación antidiabética. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre durante su tratamiento con SUTENT:
- Cefalea
  - Somnolencia
  - Debilidad
  - Mareos
  - Confusión
  - Irritabilidad
  - Sensación de hambre
  - Aumento de la frecuencia cardíaca
  - Sudoración
  - Nerviosismo
- **Problemas en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis):** Pueden aparecer problemas severos en la mandíbula cuando toma SUTENT. 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 SUTENT. Su médico puede indicarle que evite procedimientos dentales, de ser posible, durante su tratamiento con SUTENT, 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 SUTENT.
- Usted debe dejar de tomar SUTENT al menos 3 semanas antes de su procedimiento dental
  - Su médico debe informarle cuando usted puede empezar a tomar SUTENT 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 SUTENT. Informe a su médico si tiene planes de someterse a cualquier cirugía, antes o durante el tratamiento con SUTENT.
- Usted debe dejar de tomar SUTENT al menos 3 semanas antes de su cirugía programada.
  - Su médico debe informarle, que usted debe iniciar el tratamiento con SUTENT luego de la cirugía

**Su médico puede suspender temporalmente, reducir su dosis o suspender permanentemente el tratamiento con SUTENT si presenta efectos secundarios graves.**

Los efectos indeseables comunes de SUTENT incluyen:

- Cansancio
- Debilidad
- Diarrea
- Dolor, inflamación o ulceraciones en la boca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Vómitos
- Dolor en el área del estómago (abdomen)

LL-PLD\_Arg\_USPI LAB-0361 12.0\_02sep2021\_v2

- Ampollas o erupciones en las palmas de las manos o plantas de los pies
- Hipertensión
- Cambio en el gusto
- Bajo recuento de plaquetas

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

Estos no son todos los posibles efectos indeseables de SUTENT.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

#### **PRESENTACIONES**

**SUTENT 12,5 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

**SUTENT 25 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

**SUTENT 50 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a 25º C; variación admitida entre 15 – 30º C.

Almacenar en su envase original.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud. Certificado N°52.933

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Via Del Commercio, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 02/sep/2021

*“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](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*



LEZCANO Maria Cecilia

CUIL 27281667071

LL-PLD\_Arg\_USPI LAB-0361 12.0\_02sep2021\_v2





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-124338720 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.01.05 08:48:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.05 08:48:48 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **SUTENT** **L-MALATO DE SUNITINIB** Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

#### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **SUTENT 12,5 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>12,5 mg</b>
Manitol	80,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,600 mg
Povidona K-25	5,600 mg
Estearato de magnesio	1,100 mg

Cada cápsula dura de **SUTENT 25 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>25,0 mg</b>
Manitol	39,663 mg
Croscarmelosa sódica	5,010 mg
Povidona K-25	4,175 mg
Estearato de magnesio	1,252 mg

Cada cápsula dura de **SUTENT 50 mg** contiene:

<b>SUNITINIB (como sal L-malato)</b>	<b>50,0 mg</b>
Manitol	79,326 mg
Croscarmelosa sódica	10,020 mg
Povidona K-25	8,350 mg
Estearato de magnesio	2,504 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE04.

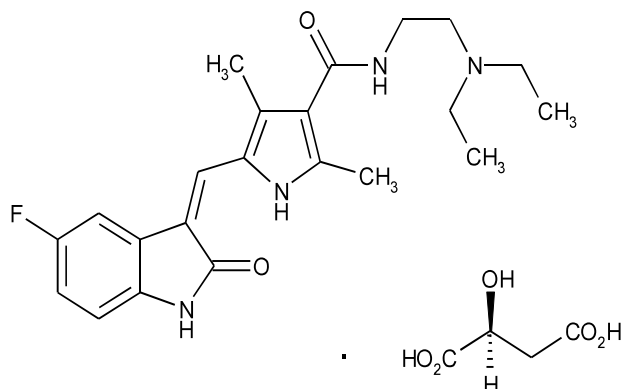
#### **INDICACIONES**

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

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Descripción**

Sunitinib es un inhibidor de la cinasa presente en las cápsulas duras de SUTENT como sal malato. El sunitinib malato se denomina químicamente (1:1) del ácido 2(S)-hidroxibutanodioico (ácido L-málico) con la *N*-[2-(dietilamino) etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-3-iliden) metil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida). La fórmula molecular es  $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$  y el peso molecular es 532,6 Daltons. La estructura química del L-malato de sunitinib es:



El L-malato de sunitinib es un polvo naranja a amarillo con un pKa de 8,95. La solubilidad del L-malato de sunitinib en medios acuosos por encima del rango de pH 1,2 a pH 6,8 es superior a 25 mg/mL. El logaritmo del coeficiente de distribución (octanol/agua) de pH 7 es 5,2.

SUTENT (l-malato de sunitinib) es suministrado como cápsulas duras impresas, conteniendo la cantidad de L-malato de sunitinib equivalente a 12.5 mg, 25 mg o 50 mg de sunitinib base libre (equivalente a 16.7 mg, 33.4 mg y 66.8 mg de L-malato de sunitinib, respectivamente). Las cápsulas contienen los siguientes ingredientes inactivos: manitol, croscarmelosa sódica, povidona K-25 y estearato de magnesio.

### **Mecanismo de acción**

El 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. Se evaluó la actividad inhibitoria de sunitinib contra una variedad de cinasas (> 80 cinasas) y se lo identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (sigla en inglés: SCF) KIT, receptor tirosina cinasa-3 tipo fms (FLT3), receptor de los factores estimulantes de colonias tipo 1 (sigla en inglés: CSF-1R), y el receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (RET). La inhibición por parte de sunitinib de la actividad de estos RTKs se ha demostrado en los ensayos celulares y bioquímicos, y la inhibición de la función se ha demostrado en los ensayos de proliferación celular. El metabolito principal presenta una potencia similar comparada con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

Sunitinib inhibió la fosforilación de RTKs múltiples (PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT) en xenoinjertos tumorales que expresan objetivos de RTK *in vivo* y demostró la inhibición del crecimiento tumoral o regresión del tumor y/o inhibió las metástasis en algunos modelos experimentales de cáncer. Se demostró que sunitinib posee la habilidad para inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan blancos irregulares de los RTKs (PDGFR, RET, o KIT) *in vitro* y para inhibir la angiogénesis tumoral *in vivo* dependientes de PDGFR $\beta$  y VEGFR2.

### **FARMACODINAMIA**

#### Relación exposición-respuesta

Según los análisis farmacocinéticos / farmacodinámicos de la población, hubo relaciones entre los cambios en diferentes criterios de valoración farmacodinámicos (es decir, criterios de valoración de seguridad y eficacia) a lo largo del tiempo y las exposiciones plasmáticas de sunitinib.

#### Electrofisiología cardiaca

SUTENT puede ocasionar prolongaciones en el intervalo QT dependientes de la dosis, que puede derivar en un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluidas Torsiones de Puntas (ver Advertencias y Precauciones).

### **FARMACOCINÉTICA**

Se evaluó la farmacocinética del sunitinib y sunitinib maleato en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos.

El ABC y C<sub>max</sub> del sunitinib aumentan proporcionalmente en un rango de dosis de 25 mg a 100 mg (0,5 a 2 veces la dosis recomendada aprobada 50 mg una vez al día). La farmacocinética fue similar en sujetos sanos y en pacientes con tumores

sólidos, incluidos los pacientes con GIST y RCC. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de sunitinib o el metabolito activo primario con la administración diaria repetida o con ciclos repetidos. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 a 4 veces, mientras que el metabolito primario se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones en estado estacionario de sunitinib y su metabolito activo primario se logran dentro de 10 a 14 días. Para el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo oscilaron entre 63 y 101 ng/mL.

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (tiempo máximo de concentración en plasma,  $T_{max}$ ) luego de la administración oral.

#### *Efecto de las comidas*

La administración de una dosis única de SUTENT 50 mg, con una comida alta en grasas y alta en calorías (aproximadamente 150 calorías de proteína y 500-600 calorías de grasa) en voluntarios sanos no tuvo un efecto clínico significativo sobre la exposición de SUTENT o de sus metabolitos activos

#### Distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) de sunitinib fue de 2230 L.

La unión de sunitinib y su metabolito principal a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es 95 y 90%, respectivamente, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 – 4000 ng/mL.

#### Eliminación

Luego de la administración de una dosis oral única a sujetos sanos, las vidas medias terminales de sunitinib y su metabolito activo principal son de aproximadamente 40 a 60 horas y 80 a 110 horas, respectivamente.

El clearance oral total ( $CL/F$ ) osciló entre 34 y 62 L/h con una variabilidad interpaciente del 40%.

#### Metabolismo

El sunitinib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 a su metabolito activo principal, el cual es posteriormente metabolizado por la enzima CYP3A4. El metabolito activo principal constituye el 23% al 37% de la exposición total.

Luego de una dosis radiomarcada, el sunitinib y su metabolito activo fueron los mayores compuestos identificados en plasma, con un 92 % de radioactividad.

#### Excreción

Luego de una dosis radiomarcada de sunitinib, el 61% de la dosis fue eliminada en las heces y la eliminación renal fue del 16%. El sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales componentes identificados en orina y heces, representando el 86% y 74% de radioactividad respectivamente.

#### ***Poblaciones Especiales***

No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sunitinib o de su metabolito activo principal en base a la edad (18 a 84 años), el peso corporal (34 a 168 kg), la raza (caucásico, negro o asiático), el sexo, el puntaje del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Cooperativo de Oncología del Este) e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

#### *Pacientes con Insuficiencia renal*

No se han observado o predicho diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del sunitinib o sus metabolitos activos en pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  50 a 80 mL/min), moderada ( $Cl_{cr}$  30 a <50 mL/min), o severa ( $Cl_{cr}$  < 30 mL/min) que no están en diálisis, en comparación al observado en aquellos con función renal normal ( $Cl_{cr}$  > 80 ml/min). Aunque el sunitinib no fue eliminado por hemodiálisis, la exposición sistémica al sunitinib fue 47% menor en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERET) en hemodiálisis, en comparación con pacientes con función renal normal.

#### **Estudios de Interacciones entre medicamentos**

##### *Estudios clínicos*

#### *Efecto de los inhibidores potentes del CYP3A4 sobre el sunitinib*

La coadministración de una dosis única de SUTENT con ketoconazol (inhibidor potente de la CYP3A4), aumentó la  $C_{max}$  y  $ABC_{0-inf}$  combinada del sunitinib y su metabolito en un 49% y 51% respectivamente en pacientes sanos.

#### *Efecto de los inductores potentes del CYP3A4 sobre el sunitinib*

La coadministración de una dosis única de SUTENT con rifampina (inductor potente de la CYP3A4), redujo la  $C_{max}$  y  $ABC_{0-inf}$  combinada del sunitinib y su metabolito en un 23% y 46% respectivamente en pacientes sanos.

#### Estudios in vitro

Estudios *in vitro* en hepatocitos y microsomas humanos indicaron que el sunitinib y su metabolito activo no inducen a los CYP1A2, CYP2E1, and CYP3A4/5, o inhiben CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, y CYP4A9/11 a concentraciones relevantes clínicamente.

## ENSAYOS CLÍNICOS

### Tumores del estroma gastrointestinal

#### Estudio 1

El estudio 1 (NCT#00075218) fue un estudio internacional de SUTENT de 2 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con GIST que habían presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con mesilato de imatinib (imatinib) o que eran intolerantes al imatinib. El objetivo fue comparar el tiempo a la progresión del tumor (sigla en inglés: TTP) en pacientes que estaban recibiendo SUTENT más las mejores medidas de apoyo, versus pacientes que estaban recibiendo placebo, más las mejores medidas de apoyo. Otros objetivos incluyeron sobrevida libre de progresión (sigla en inglés: PFS), tasa de respuesta objetiva (sigla en inglés: ORR), y la sobrevida global (sigla en inglés: OS). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de SUTENT o placebo, vía oral, una vez al día, en un esquema 4/2 hasta la progresión de la enfermedad o retiro del estudio por otra razón. El tratamiento no fue ciego al momento de la progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados inicialmente a la rama placebo se les ofreció luego ser cruzados a un tratamiento abierto con SUTENT, y a los pacientes aleatorizados a SUTENT se les permitió continuar con el tratamiento de acuerdo a la opinión del investigador.

Al momento del análisis intermedio preespecificado, la población con intención de tratar (sigla en inglés: ITT) incluyó 312 pacientes. Doscientos siete (207) pacientes fueron aleatorizados a la rama SUTENT, y 105 pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo. Los datos demográficos de los grupos tratados con SUTENT y con placebo fueron comparables con respecto a la edad (69% *versus* 72% < 65 años para SUTENT *versus* placebo, respectivamente), el sexo (masculino: 64% *versus* 61%), la raza (blanca, 88% en ambos grupos; asiática, 5% en ambos grupos; negra, 4% en ambos grupos; y el resto no informadas) y el estado general (Escala ECOG 0: 44% *versus* 46%, ECOG 1: 55% *versus* 52% y ECOG 2: 1% *versus* 2%). Los tratamientos previos incluyeron cirugía (94% *versus* 93%) y radioterapia (8% *versus* 15%). Los resultados del tratamiento previo con imatinib también fueron comparables entre los grupos e incluyeron intolerancia (4% *versus* 4%), progresión dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento (17% *versus* 16%) o progresión después de los 6 meses (78% *versus* 80%).

Se realizó un análisis provisorio y planificado de la seguridad y eficacia luego de que se produjeron 149 eventos de TTP. Se registró una ventaja estadísticamente significativa de SUTENT sobre el placebo en cuanto al TTP, alcanzando el objetivo primario del estudio. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 1 y la curva de Kaplan-Meier para la TTP se incluye en la figura 1.

**Tabla 1. Resultados de eficacia del Estudio A en GIST (fase de tratamiento doble ciego)**

Parámetro de eficacia	Estudio A			
	SUTENT (N = 207)	Placebo (N = 105)	Valor-p (prueba de rango logarítmico)	HR (95% IC)
Tiempo a la progresión <sup>a</sup> [mediana en semanas (95% IC)]	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	< 0,0001*	0,33 (0,23; 0,47)
Sobrevida libre de progresión <sup>b</sup> [mediana en semanas (95% IC)]	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	< 0,0001	0,33 (0,24; 0,47)
Tasa de respuesta objetiva (RP) [%, (95% IC)]	6,8 (3,7; 11,1)	0	0,006 <sup>c</sup>	

\* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,00417 (Límite de detención O'Brien Fleming)

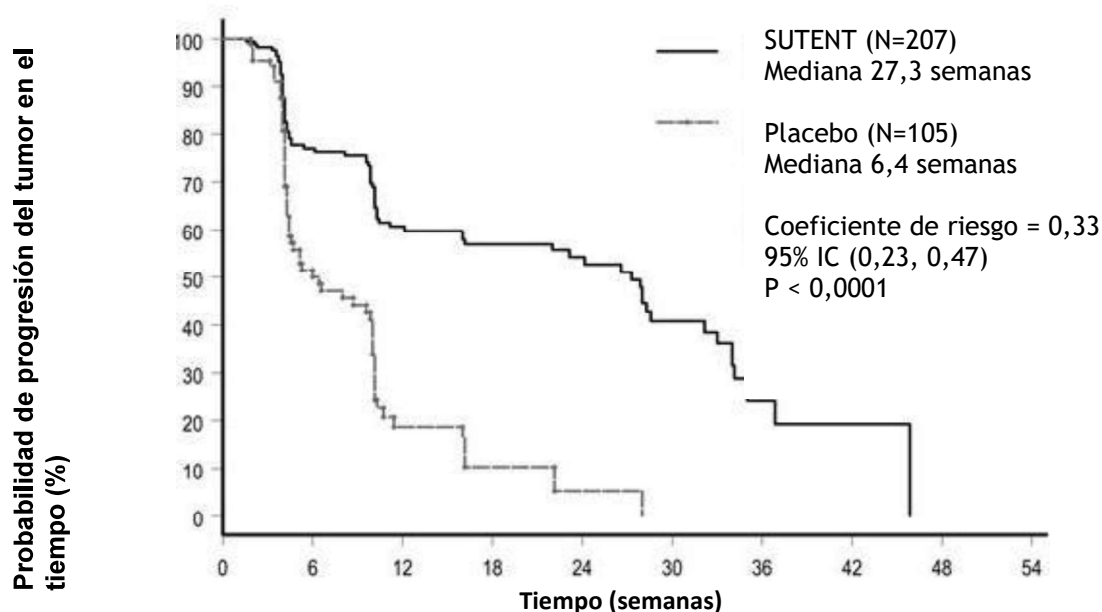
IC: Intervalo de confianza, GIST: tumor del estroma gastrointestinal, HR: Coeficiente de riesgo, N: Número de pacientes, RP: Respuesta parcial

<sup>a</sup> Tiempo a partir de la aleatorización hasta la progresión; las muertes previas a la progresión documentada fueron censuradas al momento de la última evaluación radiográfica.

<sup>b</sup> Tiempo a partir de la aleatorización hasta la progresión o muerte debida a cualquier causa.

<sup>c</sup> Prueba chi-cuadrado de Pearson.

**Figura 1. Curva Kaplan-Meier de TTP en el Estudio 1 GIST (Población a ser tratada)**



IC: intervalo de confianza, GIST: Tumor del estroma gastrointestinal, N: Número de pacientes, TTP: tiempo a la progresión del tumor

La población ITT final enrolada en la fase de tratamiento doble ciego del estudio incluyó a 243 pacientes aleatorizados al grupo de SUTENT y 118 pacientes aleatorizados al grupo de placebo. Luego de que se cumpliera el objetivo primario del estudio en el análisis intermedio, se divulgó el ciego del estudio, y a los pacientes que estaban en el grupo de placebo se les ofreció recibir tratamiento abierto con SUTENT. De los pacientes inicialmente aleatorizados al placebo, 99 pasaron a la fase de tratamiento abierto con SUTENT. En el análisis final de la OS especificado del protocolo, la mediana de la OS fue de 72,7 semanas en el grupo de SUTENT y de 64,9 semanas en el grupo de placebo [HR= 0,876; IC del 95% (0,679; 1,129)].

### Estudio 2

El estudio 2 fue un estudio con aumento de dosis, abierto, multicéntrico, de una sola rama de tratamiento, realizado en pacientes con GIST luego de la progresión o intolerancia al imatinib. Luego de la identificación del régimen recomendado (50 mg una vez al día en un esquema 4/2), 55 pacientes en este estudio recibieron una dosis de 50 mg de SUTENT en un esquema 4/2 de tratamiento. Se observaron respuestas parciales en 5 de 55 pacientes [9,1% porcentaje de RP, 95% IC (3,0; 20,0)].

### **Carcinoma de células renales**

#### *Pacientes sin tratamiento previo (naïve)*

El Estudio 3 (NCT#00083889) fue un estudio multicéntrico internacional y aleatorizado de comparación de SUTENT como agente único con interferón alfa en pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento (*naïve*). Su objetivo fue comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes que recibían SUTENT *versus* pacientes que recibían interferón alfa. Otros criterios de valoración incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia global (OS) y el perfil de seguridad. Setecientos cincuenta (750) pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir o bien 50 mg de SUTENT una vez por día según el esquema 4/2 o bien interferón alfa administrado por vía subcutánea a 9 millones de

unidades internacionales (MUI), 3 veces por semana. Los pacientes fueron tratados hasta que la enfermedad progresó o se retiraron del estudio.

La población con intención de tratar (ITT) incluyó 750 pacientes; 375 fueron aleatorizados a SUTENT y 375 fueron aleatorizados a interferón alfa. Los datos demográficos de los grupos tratados con SUTENT e interferón alfa fueron comparables con respecto a la edad (59% *versus* 67% <65 años para SUTENT *versus* interferón alfa, respectivamente), el sexo (masculino: 71% *versus* 72%), la raza (blanca, 94% *versus* 91%; asiática, 2% *versus* 3%; negra 1% *versus* 2%; y el resto no informada) y el estado general (escala ECOG 0: 62% *versus* 61%; ECOG 1, 38% en cada rama y ECOG 2, 0 *versus* 1%). Los tratamientos anteriores incluyeron nefrectomía (91% *versus* 89%) y radioterapia (14% en cada rama). La enfermedad metastásica más común presente en la etapa de selección fue la de pulmón (78% *versus* 80%, respectivamente) seguida por la de ganglios linfáticos (58% *versus* 53%, respectivamente) y la ósea (30% en cada rama). La mayoría de los pacientes presentaba múltiples (2 o más) sitios metastásicos en la visita basal (80% *versus* 77%, respectivamente).

Hubo una ventaja estadísticamente significativa de SUTENT sobre interferón alfa en el objetivo PFS (ver tabla 2 y figura 2). En los factores de estratificación especificados previamente para lactato dehidrogenasa (LDH) (>1,5 el LSN *versus* ≤1,5 el LSN), estado general según la escala ECOG (0 *versus* 1) y nefrectomía previa (sí *versus* no), el coeficiente de riesgo (hazard ratio) favoreció a SUTENT sobre interferón alfa. La ORR fue superior en la rama de SUTENT (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de eficacia en el carcinoma de células renales en pacientes sin tratamiento previo (naïve) (análisis provisorio) del Estudio 3**

Parámetro de eficacia	SUTENT (N = 375)	Interferón alfa (N = 375)	Valor-p (prueba de rango logarítmico)	HR (95% IC)
Sobrevida libre de progresión <sup>a</sup> [mediana en semanas (95% IC)]	47,3 (42,6 – 50,7)	22,0 (16,4 - 24,0)	<0,000001 <sup>b</sup>	0,415 (0,320 - 0,539)
Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup> [% , (95% IC)]	27,5 (23,0 – 32,3)	5,3 (3,3 – 8,1)	<0,001 <sup>c</sup>	NC

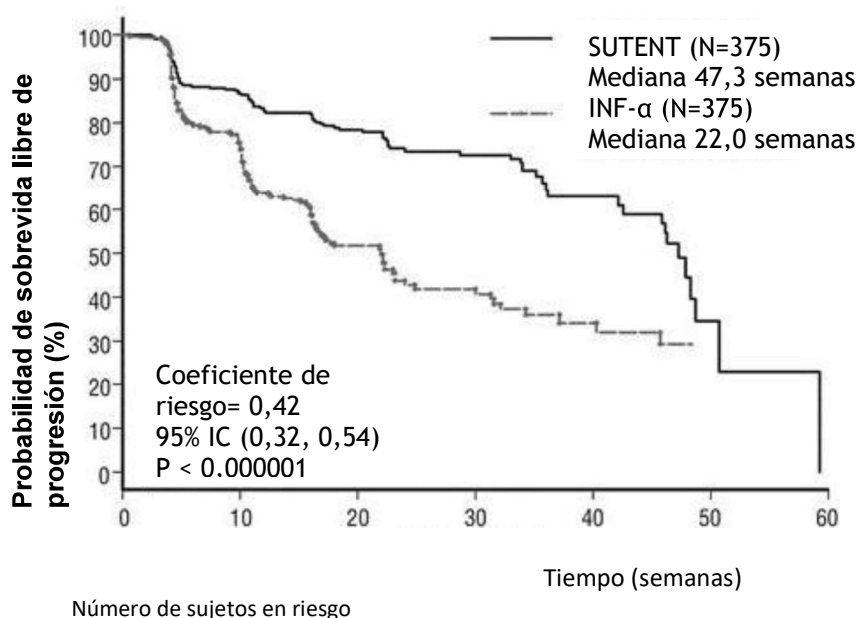
IC: Intervalo de confianza, HR: Coeficiente de riesgo, N: número de pacientes, , NC: No corresponde

<sup>a</sup> Determinación ciega efectuada por el laboratorio central de radiología. Las imágenes de 90 de los pacientes no habían sido examinadas al momento del análisis.

<sup>b</sup> Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor-p es < 0,0042 (Límite de detención O’Brien Fleming)

<sup>c</sup> Prueba chi-cuadrado de Pearson.

**Figura 2, Curva de Kaplan-Meier de la PFS del estudio sobre carcinoma en células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve) (Población de análisis por intención de tratar)**





SUTENT	375	274	173	84	31	3	0
IFN- $\alpha$	375	207	84	38	16	0	0

IC: Intervalo de confianza, IFN- $\alpha$ : interferón alfa, N: número de pacientes, PFS: sobrevida libre de progresión, RCC: Carcinoma de células renales

En el análisis final de la OS especificado en el protocolo, la mediana de la OS fue de 114,6 semanas en el grupo de SUTENT y de 94,9 semanas en el grupo de interferón alfa [HR= 0,821; IC del 95% (0,673; 1,001)]. La mediana de la OS en el grupo de interferón alfa incluye a 25 pacientes que discontinuaron el tratamiento con interferón alfa debido a progresión de la enfermedad y que pasaron al tratamiento con SUTENT, y a 121 pacientes (32%) del grupo de interferón alfa que recibieron tratamiento para el cáncer con SUTENT posterior al estudio.

#### Carcinoma de células renales refractario a las citoquinas

El uso de SUTENT como agente único en el tratamiento del carcinoma de células renales refractario a las citoquinas se investigó en 2 estudios multicéntricos de rama única. Todos los pacientes que participaron en estos estudios fracasaron con los tratamientos previos basados en citoquinas. En el Estudio 4 (NCT#00077974), el fracaso a las terapias previas con citoquinas se basó en pruebas radiográficas de progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST [*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)] o los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante o dentro de los 9 meses de completar un tratamiento con citoquinas (interferón alfa, interleuquina 2, o interferón alfa más interleuquina 2; los pacientes que fueron tratados con interferón alfa solo, debían haber recibido tratamiento por al menos 28 días). En el Estudio 5 (NCT#00054886), el fracaso a la terapia previa con citoquinas se definió como progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable relacionada con el tratamiento. El punto final para ambos estudios fue la ORR (Tasa de Respuesta Objetiva). La duración de la respuesta (DR) también fue evaluada.

Ciento seis (106) pacientes participaron del Estudio 4 y 63 pacientes participaron del Estudio 5. Los pacientes recibieron 50 mg de SUTENT en un esquema 4/2. La terapia se continuó hasta que los pacientes reunieran los criterios para la suspensión o tuvieran enfermedad progresiva. Las condiciones de los resultados del ECOG [Grupo Cooperativo de Oncología del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], raza, sexo y edad inicial de los pacientes fueron comparables entre los Estudios 4 y 5. Aproximadamente el 86% – 94% de los pacientes en los dos estudios eran de raza blanca. Los hombres componían el 65% de la población agrupada. La edad media fue de 57 años y osciló entre los 24 y 87 años en los estudios. Todos los pacientes tuvieron condiciones de resultados ECOG < 2 en la visita de selección.

La malignidad basal y los antecedentes de tratamientos previos del paciente fueron comparables entre los Estudios 4 y 5. A través de los dos estudios, el 95% de la población agrupada de pacientes tuvieron al menos algunos componentes histológicos de células claras. En el Estudio 4 se requirió que todos los pacientes tuviesen un componente histológico de células claras. La mayoría de los pacientes que participaron de estos estudios (97% de la población agrupada) habían sido sometidos a una nefrectomía; se requirió nefrectomía previa en los pacientes que participaron del Estudio 4. Todos los pacientes habían recibido un régimen previo con citoquinas. La enfermedad metastásica presente al momento del ingreso al estudio incluyó metástasis en el pulmón en el 81% de los pacientes. Las metástasis en el hígado fueron más comunes en el Estudio 4 (27% versus 16% en el Estudio 5) y las metástasis óseas fueron más comunes en el Estudio 5 (51% versus 25% en el Estudio 4); el 52% de los pacientes en la población agrupada presentó por lo menos 3 sitios metastásicos. Los pacientes con metástasis cerebral o enfermedad leptomeníngea conocidas fueron excluidos de ambos estudios.

Los datos de la ORR y DR de los Estudios 4 y 5 se proporcionan en la tabla 3.

**Tabla 3. Resultados de eficacia en carcinoma de células renales refractario a las citoquinas del estudio 4 y estudio 5**

Parámetros de eficacia	Estudio 4 (N = 106)	Estudio 5 (N = 63)
Tasa de respuesta objetiva [%; (95% IC)]	34,0 <sup>a</sup> (25,0, 43,8)	36,5 <sup>b</sup> (24,7; 49,6)
Duración de la Respuesta (DR) [mediana en semanas (95% IC)]	NR* (42,0, *)	54 <sup>b</sup> (34,3; 70,1)

\* Los datos todavía no eran definitivos para determinar el límite superior de confianza

IC: Intervalo de confianza, N: número de pacientes, NR: no se ha alcanzado, RCC: carcinoma de células renales

<sup>a</sup> Evaluación ciega por el laboratorio de radiología central

<sup>b</sup> Evaluado por investigadores



Se informaron 36 respuestas parciales (RPs) en el Estudio 4, de acuerdo a la evaluación del laboratorio de radiología central, con una ORR del 34,0% (95% IC 25,0%, 43,8%). Se observaron 23 RPs en el Estudio 5, de acuerdo a la evaluación de los investigadores, con una ORR del 36,5% (95% IC 24,7% – 49,6%). La mayoría (> 90%) de las respuestas de enfermedad objetivas fueron observadas durante los primeros cuatro ciclos; la última respuesta informada se observó en el ciclo 10. La información sobre la duración de la respuesta (DR) del Estudio 4 es prematura dado que sólo 9 de los 36 pacientes (25%) que respondieron al tratamiento habían experimentado progresión de la enfermedad o fallecido al momento del corte de datos.

#### Tratamiento adyuvante para Carcinoma de células renales

En el tratamiento adyuvante, SUTENT se investigó en S-TRAC (NCT # 00375674), un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con alto riesgo de RCC recurrente después de la nefrectomía. Se requirió que los pacientes tuvieran una histología de células claras y un alto riesgo de recurrencia definido como tumores  $\geq T3$  y/o N +. Seiscientos quince (615) pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 50 mg de SUTENT una vez al día en un esquema 4/2 o placebo. Los pacientes fueron tratados durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año), o hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o el retiro del consentimiento.

Los datos demográficos fueron generalmente comparables entre los grupos SUTENT y placebo con respecto a la edad (mediana de edad 58 años), sexo (73% hombres) y raza (84% caucásicos, 12% asiáticos y 4% otros). En la aleatorización, la mayoría de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (74% SUTENT y 72% placebo). El resto de los pacientes tenía un estado de rendimiento ECOG de 1; 1 paciente en SUTENT tuvo un estado de rendimiento de 2.

El mayor criterio de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad DFS (por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron SUTENT versus placebo según la evaluación de la revisión central independiente ciega (BICR). La supervivencia global fue un punto final adicional. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la DFS en pacientes que fueron tratados con SUTENT en comparación con placebo (Tabla 4 y Figura 3). Los análisis de subgrupos preespecificados se presentan en la Tabla 5. En el momento del análisis de DFS, los datos de supervivencia global no estaban completos, con 141/615 (23%) muertes de pacientes.

**Tabla 4. Resultados de supervivencia libres de enfermedad evaluados por BICR en RCC adyuvante (población con intención de tratar) de S-TRAC.**

	SUTENT N = 309	Placebo N = 306	Valor-p <sup>a</sup>	HR <sup>a</sup> (95% IC)
DFS Mediana [años (95% CI)]	6.8 (5.8, NR)	5.6 (3.8, 6.6)	0.03	0.76 (0.59, 0.98)
Eventos DFS	113 (36.6%)	144 (47.1%)		
Tasa DFS a 5 años	59.3%	51.3%		

<sup>a</sup> Valor-p basado en la prueba de log-rank estratificado por el grupo de pronóstico del Sistema de Clasificación Integrado de la Universidad de California en Los Ángeles (UISS);

HR basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por el grupo de pronóstico UISS

BICR: Evaluación de la Revisión Central Independiente Ciega, IC: Intervalo de confianza, DFS: supervivencia libre de enfermedad, HR: Coeficiente de riesgo, N: Número de pacientes, RCC: Carcinoma de células renales

**Tabla 5. Supervivencia libre de enfermedad según las características basales de la enfermedad**

	Número de eventos/ Total n/N		DFS Mediana [años (95% CI)]		HR <sup>a</sup> (95% IC)
	SUTENT	Placebo	SUTENT	Placebo	
T3 Intermedio <sup>b</sup>	35/115	46/112	NR (5,2; NR)	6,4 (4,7; NR)	0,82 (0,53; 1,28)
T3 Alto <sup>c</sup>	63/165	79/166	6,8 (5,0; NR)	5,3 (2,9; NR)	0,77 (0,55; 1,07)
T4/Nodo Positivo <sup>d</sup>	15/29	19/28	3,5 (1,2; NR)	1,7 (0,4; 3,0)	0,62 (0,31; 1,23)

IC = intervalo de confianza; DFS = supervivencia libre de enfermedad; HR = coeficiente de riesgo; N = número de pacientes; n = número de eventos; NR = no alcanzado

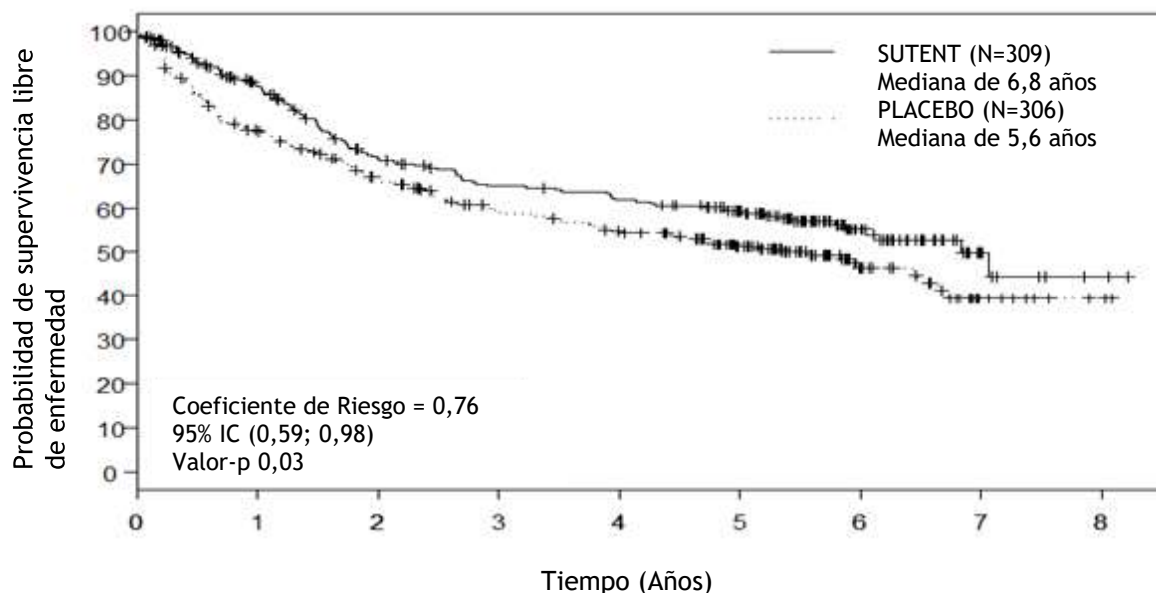
<sup>a</sup> HR basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox

<sup>b</sup> T3 Intermedio: T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, ECOG PS 0 o T3, N0 o NX, M0, grado 1 de Fuhrman, ECOG PS  $\geq 1$

<sup>c</sup> T3 Alto: T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman  $\geq 2$ , ECOG PS  $\geq 1$

<sup>d</sup> T4/Nodo positivo: T4, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier ECOG PS O cualquier T, N1-2, M0, cualquier calificación de Fuhrman, cualquier ECOG PS

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según lo evaluado por BICR (población con intención de tratar)



	Tiempo (Años)								
Número de sujetos en riesgo									
SUTENT 309	225	173	153	144	119	53	10		3
PLACEBO 306	220	181	150	135	102	37	10		2

BICR: Evaluación de la Revisión Central Independiente Ciega, IC: Intervalo de confianza, N: Número de pacientes

#### Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

El Estudio 6 (NCT#00428597) fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib como agente único en pacientes con pNET no resecable. Se requirió que los pacientes tuvieran documentada progresión, según RECIST, durante los 12 meses previos y se les distribuyó en forma aleatoria (1:1) para recibir sunitinib 37,5 mg una vez al día sin periodo de descanso programado (N=86) o placebo (N=85). El objetivo primario fue comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes que recibieron sunitinib *versus* pacientes que recibieron placebo. Otros objetivos del estudio fueron la sobrevida global (OS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la seguridad. En este estudio se permitió el uso de análogos de somatostatina.

Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib y placebo. Adicionalmente, el 49% de los pacientes con sunitinib tuvieron tumores no funcionales *versus* el 52% de los pacientes con placebo y el 92% de los pacientes en ambos grupos tuvieron metástasis hepáticas. Un total del 66% de los pacientes con sunitinib habían recibido tratamiento sistémico previo en comparación con el 72% de los pacientes con placebo. Además, el 35% de los pacientes con sunitinib habían recibido análogos de somatostatina en comparación con el 38% de los pacientes con placebo. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o retiro del estudio. Ante la progresión de la enfermedad o el cierre del estudio, se ofreció a los pacientes el acceso a SUTENT en un estudio de extensión separado. Según la recomendación del Comité Independiente de Monitoreo de Datos, el estudio fue terminado prematuramente antes del análisis interino pre-especificado. Esto puede haber llevado a una sobreestimación de la magnitud del efecto sobre la PFS.

Se observó una mejoría clínicamente significativa en la PFS para sunitinib sobre placebo evaluada tanto por el investigador como por una evaluación independiente. Se observó un coeficiente de riesgo a favor de SUTENT en todos los subgrupos de las características basales evaluadas.

Los datos de OS no eran definitivos en el momento del análisis. Hubo 9 muertes en el grupo de sunitinib y 21 muertes en el grupo placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la ORR a favor de sunitinib frente al placebo.

Los resultados de eficacia pueden verse en la tabla 6 y en la figura 4.

**Tabla 6 – Resultados de eficacia en pNET del Estudio 6**

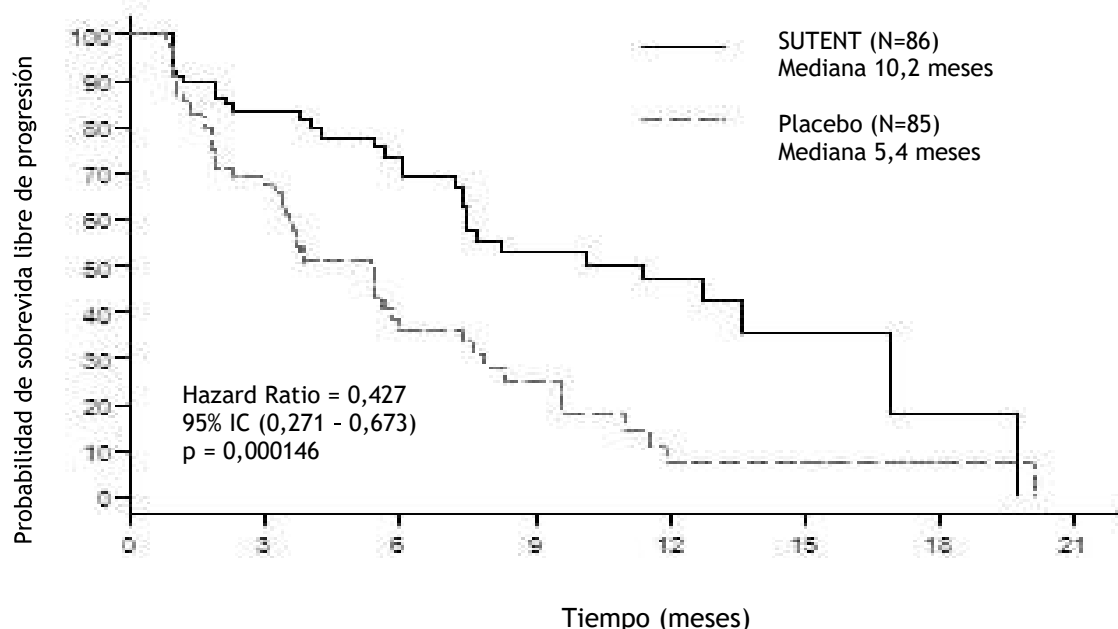
Parámetro de Eficacia	SUTENT (N=86)	Placebo (N=85)	HR (95% IC)	Valor-p
Sobrevida Libre de Progresión [mediana, meses (95% IC)]	10,2 (7,4; 16,9)	5,4 (3,4; 6,0)	0,427 (0,271;0,673)	0,000146 <sup>a</sup>
Tasa de Respuesta Objetiva [% (95% IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

IC: Intervalo de Confianza, HR: Hazard ratio, NA; No aplicable, N=número de pacientes, pNET: Tumor neuroendocrino pancreático

<sup>a</sup>Análisis rango-logarítmico a 2-lados no estratificado

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

**Figura 4 – Curva Kaplan-Meier de la PFS en el Estudio 6 de pNET**



Número de sujetos en riesgo

SUTENT	86	53	35	19	14	4	1
PLACEBO	85	41	16	8	2	2	2

IC: Intervalo de Confianza, N: Número de pacientes, PFS: Probabilidad de supervivida libre de progresión, pNET: Tumor neuroendocrino pancreático

### TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### CARCINOGENESIS; MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de sunitinib en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. Hubo hallazgos positivos similares en ambas especies. En los ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinomas gastroduodenales y/o hiperplasia de la mucosa gástrica, al igual que un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo a dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día de sunitinib diarias en estudios de uno o seis meses de duración. No se observaron cambios proliferativos en ratones transgénicos rasH2 a 8 mg/kg/día. De manera similar, en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas, la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguidos por períodos de 7 días sin dosis dio como resultado hallazgos de carcinoma duodenal a dosis más bajas como 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,9 veces el ABC combinado; exposición sistémica combinada de sunitinib más su metabolito activo; en pacientes a los que se administra DDR de 50 mg). A la dosis alta de 3 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el ABC combinado en pacientes al DDR de 50 mg) la incidencia de tumores duodenales se vio aumentada y estuvo acompañada

de hallazgos de hiperplasia de las células de la mucosa gástrica y un aumento en la incidencia de feocromocitoma e hiperplasia de la glándula suprarrenal.

Sunitinib no causó daños genéticos cuando fue testado en ensayos *in vitro* [mutación bacteriana (Test de AMES), aberración cromosómica de linfocitos humanos] y en pruebas *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

En un estudio de fertilidad femenina y desarrollo embrionario temprano, a las ratas hembras se les administró sunitinib oral (0,5; 1,5; 5 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó pérdida de preimplantación en las hembras a las que se les administró 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró el DDR de 50 mg). No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad a dosis  $\leq 1.5$  mg/kg/día (aproximadamente igual al ABC combinado para pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg).

Además, los efectos en el sistema reproductor femenino fueron identificados en un estudio en monos de dosis orales repetidas de 3 meses de duración (2, 6, 12 mg/kg/día). Los cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) fueron observados con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5,1 veces el ABC combinado en los pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg), mientras que los cambios uterinos (atrofia endometrial) se notaron con  $\geq 2$  mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg). Con el agregado de atrofia vaginal, los efectos ováricos y uterinos se reprodujeron con 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces el ABC combinado en los pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg) en un estudio en monos de 9 meses de duración (0,3; 1,5 y 6 mg/kg/día administrados durante 28 días seguidos con un descanso de 14 días).

En un estudio de fertilidad masculina, no se observaron efectos en la reproducción de ratas machos con dosis de 1,3 o 10 mg/kg/día durante 58 días previos al apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la copulación, los índices de concepción y la evaluación de los espermias (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectadas por sunitinib con dosis  $\leq 10$  mg/kg/día (aproximadamente 26 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg).

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de SUTENT para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado (RCC) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. SUTENT puede ser ingerido con o sin alimentos.

La dosis recomendada de SUTENT para el tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales (RCC) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas. SUTENT puede ser ingerido con o sin alimentos.

La dosis recomendada de SUTENT para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. SUTENT puede ser ingerido con o sin alimentos.

#### Modificación de la dosis a causa de reacciones adversas

La Tabla 7 proporciona las reducciones de dosis recomendadas de SUTENT para las reacciones adversas. Para manejar las reacciones adversas, las modificaciones de dosis recomendadas se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 7. Reducciones de dosis recomendadas de SUTENT para reacciones adversasIndicaciones	GIST	RCC		pNET
		RCC avanzado	RCC adyuvante	

Primera reducción de dosis	37,5 mg una vez al día	37,5 mg una vez al día	37,5 mg una vez al día	25 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	25 mg una vez al día	25 mg una vez al día	NA	NA

**Tabla 8. Modificaciones de dosis recomendadas para SUTENT por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de dosis de SUTENT
Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones]	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda hasta la resolución a grado 0 a 1 o al los valores iniciales.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida.</li> <li>Para el grado 3 recurrente suspender permanentemente.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Eventos cardiovasculares [consulte Advertencias y precauciones]	Miocardopatía asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 20% pero inferior al 50% por debajo del valor inicial o por debajo del límite inferior normal si no se obtuvo el valor inicial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda hasta la resolución a Grado 0 a 1 o hasta los valores iniciales.</li> <li>Reanudar a dosis reducida.</li> </ul>
	Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) manifestada clínicamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Hipertensión [consulte Advertencias y precauciones]	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda hasta la resolución a Grado 0 a 1 o a los valores iniciales.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Eventos hemorrágicos [consulte Advertencias y precauciones]	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda hasta la resolución a Grado 0 a 1 o a los valores iniciales.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa.</li> </ul>
Microangiopatía trombótica [consulte Advertencias y precauciones]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Proteinuria o síndrome nefrótico [consulte Advertencias y precauciones]	3 o más gramos de proteinuria en 24 horas en ausencia de síndrome nefrótico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda hasta la resolución a Grado 0 a 1 o a los valores iniciales.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida.</li> </ul>
	Síndrome nefrótico o proteinuria recurrente de 3 o más gramos cada 24 horas a pesar de las reducciones de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>

Toxicidades dermatológicas Eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), fascitis necrotizante [consulte Advertencias y precauciones]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible [consulte Advertencias y precauciones]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente.</li> </ul>
Osteonecrosis de la mandíbula [consulte Advertencias y precauciones]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha establecido la seguridad de la reanudación de SUTENT después de la osteonecrosis.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa.</li> </ul>
Cicatrización de heridas deteriorada [consulte Advertencias y precauciones (5.14)]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha establecido la seguridad de la reanudación de SUTENT después de la resolución de la cicatrización de la herida.</li> <li>Reanudar con una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa.</li> </ul>

#### **Modificación de la dosis a causa de coadministración con otros medicamentos**

##### Inhibidores potentes del CYP3A4

Seleccione un medicamento concomitante alternativo con potencial de inhibición enzimática mínimo o nulo. Si no se puede evitar la coadministración de SUTENT con un inhibidor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis de SUTENT a una dosis mínima de la siguiente manera (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- GIST y RCC: 37,5 mg por vía oral una vez al día, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso (Programa 4/2)
- pNET: 25 mg por vía oral una vez al día

##### Inductores potentes del CYP3A4

Seleccione un medicamento concomitante alternativo con potencial de inducción enzimática mínimo o nulo. Si no se puede evitar la coadministración de SUTENT con un inductor potente de CYP3A4, considere un aumento de la dosis de SUTENT a una dosis máxima de la siguiente manera:

- GIST y RCC: 87,5 mg por vía oral una vez al día, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso (Programa 4/2)
- pNET: 62,5 mg por vía oral una vez al día

Si se aumenta la dosis de SUTENT, controle cuidadosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con hemodiálisis en etapa terminal de la enfermedad renal. Sin embargo, a causa de la disminución de la exposición en comparación con los pacientes con función renal normal, las dosis subsecuentes pueden ser incrementadas gradualmente hasta dos veces en base a la tolerabilidad y seguridad (ver Características Farmacológicas).

## **CONTRAINDICACIONES**

El uso de SUTENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato de sunitinib o a algún otro componente de SUTENT.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Se ha observado hepatotoxicidad en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han notificado muertes.

### **Hepatotoxicidad**

SUTENT puede ocasionar hepatotoxicidad severa, resultando en insuficiencia hepática o la muerte. La insuficiencia hepática ha ocurrido en <1% de la población de seguridad agrupada. Los signos incluyen ictericia, aumento de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia junto con encefalopatía, coagulopatía y/o insuficiencia renal.

Se deben monitorear las pruebas de la función hepática (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], y la bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de SUTENT en caso de toxicidad hepática de grado 3 hasta la resolución a Grado  $\leq 1$  o a los valores iniciales, luego reanude SUTENT a una dosis reducida.

Suspenda la administración de SUTENT en pacientes con hepatotoxicidad de grado 4, en pacientes sin resolución de la hepatotoxicidad de grado 3, en pacientes que posteriormente experimenten cambios graves en las pruebas de función hepática y en pacientes que presenten otros signos y síntomas de insuficiencia hepática.

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

### **Eventos Cardiovasculares**

Fueron reportados eventos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de los cuales fueron fatales.

En la población de seguridad agrupada, 3% de los pacientes experimentaron insuficiencia cardíaca; 71% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, fueron documentados como recuperados. Se reportó insuficiencia cardíaca fatal en el <1% de los pacientes.

En el tratamiento adyuvante del estudio de RCC, 11 pacientes experimentaron una disminución de la fracción de eyección de grado 2 (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] del 40% al 50% y una disminución del 10% al 19% desde el valor inicial). En 3 de estos 11 pacientes, el grupo de fracciones de eyección no volvió a  $\geq 50\%$  o al valor inicial en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió SUTENT fue diagnosticado con ICC.

Los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina severa/inestable), injerto de bypass de la arteria coronaria/periférica, ICC sintomática, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, o embolia pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT. Los pacientes que usaron antraciclina previamente o que fueron sometidos a radiación cardíaca, fueron excluidos de algunos estudios. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda.

Considere monitorear la FEVI al inicio del estudio y periódicamente según esté clínicamente indicado. Vigile atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Suspenda SUTENT en pacientes que experimenten manifestaciones clínicas de ICC. Interrumpa SUTENT y / o reduzca la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC que tengan una fracción de eyección mayor del 20% pero menor del 50% por debajo del valor inicial o por debajo del límite inferior de la normalidad si no se obtuvo la fracción de eyección inicial.

### **Prolongación del intervalo QT y torsión de puntas**

SUTENT puede causar prolongamiento del intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, incluyendo *torsión de puntas*. La *torsión de puntas* fue observada en < 0,1% de los pacientes.

Controlar a los pacientes que tienen riesgo de desarrollar prolongamiento del intervalo QT, incluyendo pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que se encuentran bajo tratamiento antiarrítmico, pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o alteraciones de los electrolitos.

Considere la monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (es decir, magnesio, potasio) durante el tratamiento con SUTENT.



Monitoree el intervalo QT con más frecuencia cuando SUTENT se administre concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 o medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Considere la posibilidad de reducir la dosis de SUTENT (ver Posología y Forma de Administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **Hipertensión**

En la población de seguridad agrupada, 29% de los pacientes experimentaron hipertensión. Se informó hipertensión de grado 3 en el 7% de los pacientes y se informó hipertensión de grado 4 en el 0,2%.

Monitoree la presión arterial al inicio del estudio y según esté clínicamente indicado. Iniciar y/o ajustar la terapia antihipertensiva según corresponda. En casos de hipertensión grado 3, suspenda SUTENT hasta la resolución a Grado  $\leq$  1 o a los valores iniciales, luego reanude SUTENT a una dosis reducida. Suspenda SUTENT en pacientes que desarrollen hipertensión de grado 4.

### **Eventos Hemorrágicos y perforación de vísceras**

Los episodios hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales, afectaron el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, el tumor, el tracto urinario y el cerebro. En la población de seguridad agrupada, el 30% de los pacientes experimentaron episodios hemorrágicos, incluidos los de grado 3 o 4 en el 4,2% de los pacientes. La epistaxis fue el evento hemorrágico más común y la hemorragia gastrointestinal fue el evento de Grado 3 - 5 más común.

Se observó hemorragia relacionada al tumor en pacientes tratados con SUTENT. Estos eventos pueden ocurrir repentinamente y, en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar severa y potencialmente mortal. Se observó hemorragia pulmonar, algunas con desenlace fatal, en pacientes tratados con SUTENT por RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. SUTENT no está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces fatales, incluyendo perforación gastrointestinal, se han reportado en pacientes con tumores malignos intraabdominales tratados con SUTENT.

Incluya recuentos sanguíneos completos seriados (CBC) y exámenes físicos con la evaluación clínica de eventos hemorrágicos. Interrumpa SUTENT por eventos hemorrágicos de grado 3 o 4 hasta la resolución a grado  $\leq$  1 o a los valores iniciales, luego reanude SUTENT a una dosis reducida.

Suspenda SUTENT en pacientes sin resolución de eventos hemorrágicos de grado 3 o 4.

### **Síndrome de lisis tumoral**

Ocurrieron casos de Síndrome de lisis tumoral, algunos con desenlace fatal, en los ensayos clínicos y se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización, primariamente en pacientes con carcinoma de células renales o GIST. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Monitorear estos pacientes por el Síndrome de lisis tumoral y tratarlos de manera apropiada.

### **Microangiopatía trombótica**

Ocurrieron con SUTENT en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización; ya sea como monoterapia y en combinación con bevacizumab; microangiopatía trombótica (MAT), que incluye púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico-hemolítico, y que puede provocar insuficiencia renal o dar como resultado un desenlace fatal. SUTENT no está aprobado para su uso en combinación con bevacizumab.

Se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado reversión de los efectos de la MAT luego de la discontinuación de SUTENT.

### **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 SUTENT y reduzca la dosis durante la presencia de 3 o más gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe SUTENT en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de 3 gramos o más de proteínas en la orina de 24 horas a pesar de haber reducido



la dosis. No se ha evaluado la seguridad de un tratamiento continuado con SUTENT en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

#### **Toxicidades dermatológicas**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunas de las cuales fueron mortales. Interrumpa permanentemente SUTENT por estas reacciones adversas cutáneas graves.

Se han reportado casos de fascitis necrotizante, que incluyeron casos fatales, en pacientes tratados con SUTENT, incluso del perineo y secundaria a la formación de fístula. Discontinúe SUTENT en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante.

#### **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible**

Se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en <1% de los pacientes, algunos de los cuales fueron mortales. Los pacientes pueden presentar hipertensión, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental y pérdida visual, incluida la ceguera cortical. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico. Suspender SUTENT en pacientes con desarrollo de SLPR.

#### **Disfunción tiroidea**

Se ha informado hipertiroidismo, algunas veces seguidas de hipotiroidismo, en ensayos clínicos y a través de la experiencia posterior a la comercialización de SUTENT.

Monitorear la función tiroidea al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea, incluidos hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, durante el tratamiento con SUTENT. Iniciar y/o ajustar las terapias para la disfunción tiroidea según corresponda.

#### **Hipoglucemia**

SUTENT puede generar hipoglucemia sintomática, que puede provocar la pérdida del conocimiento o requerir hospitalización. En la población de seguridad combinada, se produjo hipoglucemia en el 2% de los pacientes tratados con SUTENT. En ensayos clínicos se ha producido hipoglucemia en el 2% de los pacientes tratados con SUTENT para RCC avanzado (Estudio 3) y GIST (Estudio 1) (n=577) en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con SUTENT para pNET (Estudio 6) (n=83). Para los pacientes tratados con SUTENT para pNET, las anomalías preexistentes en la homeostasis de la glucosa no estaban presentes en todos los pacientes que experimentaron hipoglucemia. Las reducciones de los niveles de glucosa en sangre pueden empeorar en pacientes con diabetes.

Controle los niveles de glucosa en sangre al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado y después de suspender SUTENT. En pacientes con diabetes, evalúe si es necesario ajustar las terapias antidiabéticas para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

#### **Osteonecrosis maxilar (ONM)**

Se observó osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con SUTENT. La exposición concomitante a otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales/procedimientos dentales invasivos, puede aumentar el riesgo de ONM. Realice un examen oral antes de iniciar el tratamiento con SUTENT y periódicamente durante el tratamiento con SUTENT. Asesorar a los pacientes sobre las buenas prácticas de higiene bucal. De ser posible, suspenda el tratamiento con SUTENT durante al menos 3 semanas antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos. No administrar SUTENT en el caso de desarrollo de ONM hasta su completa resolución. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de SUTENT después de la resolución de la osteonecrosis de la mandíbula.

#### **Cicatrización de heridas**

Se han reportado casos de trastornos en la cicatrización de heridas durante la terapia con SUTENT.

No administrar SUTENT durante al menos 3 semanas antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de SUTENT después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de heridas.

#### **Toxicidad embriofetal**

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, SUTENT puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de sunitinib a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis resultó en teratogenicidad a aproximadamente 5,5 y 0,3 veces la exposición sistémica combinada (área combinada bajo la curva (ABC) de sunitinib más su metabolito activo) en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR) de 50 mg, respectivamente.

Aconseje a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUTENT y durante 4 semanas después de la dosis final (ver Uso en poblaciones especiales).

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### Efecto de otros medicamentos sobre SUTENT

#### Inhibidores potentes de la CYP3A4

La coadministración con los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Características Farmacológicas). Seleccione una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Considere una reducción de la dosis de SUTENT cuando el mismo es administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver Posología y Forma de Administración).

#### Inductores potentes de la CYP3A4

La coadministración de los inductores potentes de la CYP3A4 pueden **disminuir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Características Farmacológicas). Seleccione una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. Considere un aumento de la dosis de SUTENT cuando deba ser coadministrado con inductores de la CYP3A4 (ver Posología y Forma de Administración).

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

SUTENT está asociado con la prolongación del intervalo QTc (ver Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas). Monitoree el intervalo QT mediante un ECG con mayor frecuencia en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### EMBARAZO

#### Resumen de riesgo

En base a estudios de reproducción en animales y su mecanismo de acción, SUTENT puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada (ver Farmacodinamia). No se cuenta con estudios en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a la droga.

En estudios animales de desarrollo y toxicidad reproductiva, la administración oral de sunitinib a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis resultó en teratogenicidad (embrioletalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5,5 y 0,3 veces el ABC combinado (la exposición clínica sistémica combinada del sunitinib más su metabolito activo) a las dosis diarias recomendadas en pacientes (DDR) de 50 mg, respectivamente. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo, sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, a las ratas hembras se les administró sunitinib oral (0,5; 1,5; 5 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embrioletalidad a 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg).

En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario, se administró sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3; 5 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1; 5; 20 mg/kg/día) durante el período de organogénesis. En ratas, se observó embrioletalidad y malformaciones esqueléticas de las costillas y las vértebras a la dosis de 5 mg/kg/día

(aproximadamente 5,5 veces el ABC combinado; en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg). No se observaron efectos fetales adversos en ratas a dosis  $\leq 3$  mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg). En conejos, se observó embrioletalidad a 5 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a  $\geq 1$  mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg).

Sunitinib (0,3; 1; 3 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas. Las ganancias de peso corporal materno se redujeron durante la gestación y la lactancia a dosis  $\geq 1$  mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg). A 3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC combinado en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg), se observaron pesos neonatales reducidos al nacer que persistieron en las crías de ambos sexos durante el predestete y en los machos durante el período postdestete. No se observaron efectos adversos en el desarrollo a dosis  $\leq 1$  mg/kg/día.

#### LACTANCIA

No hay información sobre la presencia de sunitinib y sus metabolitos en la leche humana. Sunitinib y sus metabolitos se excretaron en leche de rata a concentraciones hasta 12 veces mayores que en el plasma (ver Datos). Debido al potencial de reacciones adversas graves en los infantes amamantados, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con SUTENT y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

#### Datos

##### Datos en animales

En las ratas hembras a las que se les administró 15 mg/kg durante el período de amamantamiento, sunitinib y sus metabolitos se excretaron en la leche con concentraciones de hasta 12 veces más altas que en el plasma.

##### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

SUTENT puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Uso en Poblaciones especiales).

##### Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con SUTENT.

##### Anticoncepción

###### *Mujeres*

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUTENT y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

###### *Hombres*

En base a los hallazgos de los estudios de reproducción animal, aconseje a los varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUTENT y durante 7 semanas después de la última dosis.

##### Fertilidad

En base a los hallazgos en animales, SUTENT puede comprometer la fertilidad masculina y femenina (ver Toxicología no clínica).

#### **USO EN PEDIATRÍA**

La seguridad y eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

La seguridad y farmacocinética de sunitinib se evaluó en un estudio abierto (NCT00387920) en pacientes pediátricos entre 2 años y menores de 17 años de edad (n=29) con tumores sólidos refractarios. Además, la eficacia, seguridad y farmacocinética de sunitinib fue evaluada en otro estudio abierto (NCT01462695) en pacientes pediátricos entre 2 años y menores a 17 años (n=27) con glioma o ependimoma de grado alto. La dosis máxima tolerada (DMT) normalizada para área de superficie corporal (ASC) fue menor en pacientes pediátricos, en comparación a los adultos. El sunitinib fue

tolerado muy poco en pacientes pediátricos. La aparición de cardiotoxicidad limitante de la dosis provocó una modificación del estudio NCT00387920 para excluir a los pacientes con exposición previa a antraciclinas o radiación cardíaca. No se informaron respuestas en los pacientes en ninguno de los ensayos.

El clearance y volumen de distribución aparente normalizado para ASC para sunitinib y su mayor metabolito activo, fue menor en pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

El efecto sobre las placas de crecimiento tibial abiertas en pacientes pediátricos que recibieron SUTENT no se ha estudiado adecuadamente. Ver datos de toxicidad animal juvenil descriptos abajo.

#### Datos de Toxicidad Animal Juvenil

La displasia fiseal estuvo presente en monos cynomolgus con placas de crecimiento abiertas tratados con sunitinib durante  $\geq 3$  meses (dosis de 3 meses 2, 6, 12 mg/kg/día; 8 ciclos de dosis 0,3, 1,5, 6,0 mg/kg/día) en dosis que fueron  $> 0,4$  veces el ABC combinado (la exposición sistémica combinada de sunitinib más su metabolito activo) en pacientes a los que se les administró el DDR de 50 mg. El nivel sin efecto (NOEL) fue de 1,5 mg/kg/día en los monos tratados de forma intermitente durante 8 ciclos, pero no se identificó en los monos tratados de forma continua durante 3 meses. En ratas en desarrollo tratadas de forma continua durante 3 meses (1,5, 5,0 y 15,0 mg/kg) o 5 ciclos (0,3, 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anomalías óseas consistieron en un engrosamiento del cartílago epifisario del fémur y un aumento de la fractura de la tibia a dosis  $\geq 5$  mg/kg (aproximadamente 10 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró el DDR de 50 mg). Además, la caries dental estaba presente en ratas  $a > 5$  mg/kg. La incidencia y la gravedad de la displasia fiseal estaban relacionadas con la dosis y eran reversibles al discontinuar el tratamiento; sin embargo, los hallazgos en los dientes no fueron reversibles. En ratas, el NOEL en huesos fue  $\leq 2$  mg/kg/día.

#### **USO EN ANCIANOS**

De los 7.527 pacientes con GIST, RCC (avanzado y adyuvante) o pNET que recibieron SUTENT, el 32% tenía 65 años o más y el 7% tenía 75 años o más. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (67%) que los pacientes más jóvenes (60%).

En el estudio GIST, 73 (30%) de los pacientes que recibieron SUTENT tenían 65 años o más. En el estudio mRCC, 152 (41%) de los pacientes que recibieron SUTENT tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En el estudio pNET, 22 (27%) de los pacientes que recibieron SUTENT tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de SUTENT no incluyeron un número suficiente de pacientes con pNET para determinar si los pacientes de 65 años o más responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### **DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL**

No se requiere ajustar la dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con deterioro de la función renal leve ( $CL_{cr}$  50 – 80 mL/min), moderado ( $CL_{cr}$  30 - <50 mL/min), o severo ( $CL_{cr}$  <30 mL/min) que no están en diálisis (ver Características Farmacológicas).

No se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis (ver Características Farmacológicas).

#### **DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA**

No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra sunitinib a pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Clases A o B de Child-Pugh) (ver Características Farmacológicas). SUTENT no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh).

#### **INFORMACIÓN PARA SU PACIENTE**

##### Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones).

##### Eventos cardiovasculares

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y Precauciones).

#### Prolongación QT y torsión de puntas

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de síncope, síntomas pre-síncope y palpitaciones cardiacas (ver Advertencias y precauciones).

#### Hipertensión

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión. Aconseje a los pacientes que se sometan a un control de la presión arterial de rutina y que se comuniquen con su médico si la presión arterial está elevada o si experimentan signos o síntomas de hipertensión (ver Advertencias y Precauciones).

#### Eventos hemorrágicos

Informe a los pacientes que SUTENT puede causar sangrado severo. Recomiende a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico para detectar hemorragias o síntomas de sangrado (ver Advertencias y Precauciones).

#### Trastornos gastrointestinales

Aconseje a los pacientes que los trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y constipación pueden desarrollarse durante el tratamiento con SUTENT y buscar atención médica inmediata si experimentan dolor abdominal persistente o severo, porque se han notificado casos de perforación gastrointestinal y fístula en pacientes que toman SUTENT (ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

#### Efectos Dermatológicos y Toxicidades

Informe a los pacientes que pueden ocurrir despigmentaciones del cabello o la piel durante el tratamiento con SUTENT debido al color del medicamento (amarillo). Otros posibles efectos dermatológicos pueden incluir sequedad, grosor o agrietamiento de la piel, ampollas o sarpullido en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se han informado toxicidades dermatológicas severas que incluyen el síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Eritema multiforme y Fascitis necrosante. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si se producen reacciones dermatológicas graves (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas).

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Informar a los pacientes de los signos y síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (ver Advertencias y Precauciones).

#### Disfunción tiroidea

Informe a los pacientes que SUTENT puede causar disfunción tiroidea. Aconseje al paciente que se comunique con su médico si aparecen síntomas de una función tiroidea anormal (ver Advertencias y Precauciones).

#### Hipoglucemia

Informe a los pacientes que SUTENT puede causar hipoglucemia grave y puede ser más grave en pacientes con diabetes que toman medicamentos antidiabéticos. Informar a los pacientes sobre los signos, síntomas y riesgos asociados con la hipoglucemia. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si aparecen signos o síntomas graves de hipoglucemia (ver Advertencias y precauciones).

#### Osteonecrosis de la mandíbula

Aconsejar a los pacientes sobre las buenas prácticas de higiene bucal e informar a su proveedor de atención médica sobre cualquier procedimiento dental planificado. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica para detectar signos o síntomas asociados con la osteonecrosis de la mandíbula (ver Advertencias y Precauciones).

#### Deficiencia en la cicatrización de las heridas

Avise a los pacientes que SUTENT perjudica la cicatrización de heridas. Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier procedimiento quirúrgico planificado (ver Advertencias y Precauciones).

#### Medicaciones concomitantes

Aconseje a los pacientes que informen a su médico del consumo de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos dietéticos (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Toxicidad embrio-fetal

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado (ver Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Especiales).

Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de recibir la última dosis de SUTENT (ver Uso en Poblaciones Especiales).

Aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 semanas después de recibir la última dosis de SUTENT (ver Uso en Poblaciones Especiales).

#### Lactancia

Aconseje a las mujeres de no amamantar durante el tratamiento con SUTENT y durante al menos 4 semanas después de la última dosis (ver Uso en poblaciones especiales).

#### Infertilidad

Informe a los pacientes que SUTENT puede comprometer la fertilidad masculina y femenina (ver Uso en poblaciones especiales y Toxicología no clínica).

#### Dosis Olvidadas

Informe a los pacientes que olviden una dosis de SUTENT en menos de 12 horas que tomen la dosis omitida de inmediato. Informe a los pacientes que pierden una dosis de SUTENT por más de 12 horas, que tomen la próxima dosis programada a su horario habitual.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se detallan en otras secciones de este prospecto.

- Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Eventos cardiovasculares (ver Advertencias y Precauciones)
- Prolongación del intervalo QT y torsión de puntas (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipertensión (ver Advertencias y Precauciones)
- Eventos hemorrágicos (ver Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de Lisis Tumoral (ver Advertencias y Precauciones)
- Microangiopatía trombótica (ver Advertencias y Precauciones)
- Proteinuria (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidades dermatológicas (ver Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (ver Advertencias y Precauciones)
- Disfunción tiroidea (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipoglucemia (ver Advertencias y Precauciones)
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (ver Advertencias y Precauciones)
- Cicatrización de heridas (ver Advertencias y Precauciones)

#### **Experiencia en Estudio Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que difieren ampliamente; por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otras drogas, y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en la sección Advertencias y Precauciones, ilustra la exposición a SUTENT en 7527 pacientes con GIST, RCC (avanzado y adyuvante) o pNET. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) fueron fatiga, astenia, diarrea, mucositis/estomatitis, náuseas, disminución

del apetito/anorexia, vómitos, dolor abdominal, síndrome mano-pie, hipertensión, sangrado, alteraciones del gusto/disgeusia, dispepsia, y trombocitopenia.

### **Tumor del estroma gastrointestinal**

La seguridad de SUTENT se evaluó en el estudio 1 aleatorizado, controlado con placebo a doble ciego, en el cual los pacientes previamente tratados para GIST, recibieron 50 mg por día de SUTENT, en un esquema 4/2 (n=202) o placebo (n=102).

La duración mediana del tratamiento en el estudio ciego fue de 2 ciclos para los pacientes con SUTENT (promedio 3,0 en un rango de 1-9) y un ciclo (promedio 1,8 en un rango de 1-6) para los pacientes con placebo, en el momento del análisis intermedio.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 7% de los pacientes en el grupo de SUTENT. Se produjeron reducciones de dosis en 11% e interrupciones de la dosis en 29% de los pacientes que recibieron SUTENT. La tabla 9 resume las Reacciones Adversas para el Estudio 1.

**Tabla 9. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con GIST que recibieron SUTENT en la fase de tratamiento doble ciego y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo en el Estudio 1\***

Reacciones Adversas	GIST			
	SUTENT (N=202)		Placebo (N=102)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<i>Cualquier Reacción Adversa</i>	94	56	97	51
<i>Gastrointestinales</i>				
Diarrea	40	4	27	0
Mucositis/estomatitis	29	1	18	2
Constipación	20	0	14	2
<i>Metabolismo/Nutrición</i>				
Anorexia <sup>a</sup>	33	1	29	5
Astenia	22	5	11	3
<i>Dermatológicos</i>				
Erupción	14	1	9	0
Decoloración de la piel	30	0	23	0
Síndrome mano-pie	14	4	10	3
<i>Cardiovasculares</i>				
Hipertensión	15	4	11	0
<i>Neurológicos</i>				
Alteraciones del gusto	21	0	12	0
<i>Musculoesqueléticos</i>				
Mialgia/dolor en los miembros	14	1	9	1

\* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0.

GIST=Tumor del estroma gastrointestinal; N=número de pacientes.

<sup>a</sup> Incluye disminución del apetito.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes incluyeron dolor en la boca (distinto de mucositis/estomatitis) en 6%; cambios en el color del cabello en 7%; alopecia en 5% de los pacientes que recibieron SUTENT.

La tabla 10 resume las anormalidades de laboratorio en el Estudio 1.

**Tabla 10. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con GIST que recibieron SUTENT o placebo en la fase de tratamiento doble ciego del Estudio 1\*.**

Anormalidad de Laboratorio	GIST			
	SUTENT (N=202)		Placebo (N=102)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 % <sup>a</sup>	Todos los grados* %	Grado 3-4 % <sup>b</sup>



<i>Cualquiera anomalía de laboratorio</i>		34		22
<i>Hematológicos</i>				
Neutrófilos disminuidos	53	10	4	0
Linfocitos disminuidos	38	0	16	0
Plaquetas disminuidas	38	5	4	0
Hemoglobina disminuida	26	3	22	2
<i>Gastrointestinales</i>				
AST/ALT aumentada	39	2	23	1
Lipasa aumentada	25	10	17	7
Fosfatasa alcalina aumentada	24	4	21	4
Amilasa aumentada	17	5	12	3
Bilirrubina Total aumentada	16	1	8	0
Bilirrubina indirecta aumentada	10	0	4	0
<i>Renales/Metabólicos</i>				
Creatinina aumentada	12	1	7	0
Disminución de potasio	12	1	4	0
Aumento de sodio	10	0	4	1
<i>Cardiovasculares</i>				
Disminución de la FEVI	11	1	3	0

\* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3,0. ALT=Alanina aminotransferasa; AST=Aspartato aminotransferasa; GIST=tumor del estroma gastrointestinal; FEVI=Fracción de eyección ventricular izquierda; N=número de pacientes.

<sup>a</sup> Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes con SUTENT incluyen fosfatasa alcalina (1%), lipasa (2%), creatinina (1%), disminución de potasio (1%), neutrófilos (2%), hemoglobina (2%) y plaquetas (1%).

<sup>b</sup> Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes con placebo incluyen amilasa (1%), lipasa (1%) y hemoglobina (2%).

Luego de un análisis intermedio, se divulgó el ciego del estudio, y a los pacientes que estaban en el grupo de placebo se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento abierto con SUTENT (*ver ENSAYOS CLÍNICOS*). En los 241 pacientes aleatorizados al grupo de SUTENT, incluidos 139 que recibieron SUTENT en las fases de tratamiento doble ciego y abierta, la mediana de la duración del tratamiento con SUTENT fue de 6 ciclos (media 8,5; rango 1–44). En los 255 pacientes que en última instancia recibieron el tratamiento abierto con SUTENT, la mediana de la duración del tratamiento fue de 6 ciclos (media 7,8; rango 1 – 37) desde el momento de la divulgación del ciego.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 20% de los pacientes que recibieron SUTENT. La interrupción de la dosis ocurrió en el 46% y la reducción de la dosis ocurrió en el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más comunes en pacientes que recibieron SUTENT en la fase abierta fueron fatiga (10%), hipertensión (8%), astenia (5%), diarrea (5%), síndrome mano-pie ( 5%), náuseas (4%), dolor abdominal (3%), anorexia (3%), mucositis (2%), vómitos (2%) e hipotiroidismo (2%).

### **Carcinoma de células renales avanzado**

La seguridad de SUTENT se evaluó en el Estudio 3; doble ciego y activo controlado; en el cual los pacientes con RCC metastásico o avanzado, sin tratamiento previo, recibieron 50 mg por día de SUTENT en un esquema 4/2 (n=375) o 9 millones de unidades internacionales (UI) de interferón alfa (n=360). La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 – 46,1) con SUTENT y de 4,1 meses (rango: 0,1 – 45,6) con interferón alfa.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 20% de los pacientes en el grupo de SUTENT. Se produjeron interrupciones de dosis en el 54% y se produjeron reducciones de dosis en el 52% de los pacientes que recibieron SUTENT.

La tabla 11 resume las reacciones adversas para el Estudio 3.



**Tabla 11. Reacciones adversas informadas en al menos el 10% de los pacientes con RCC tratados con SUTENT o interferón alfa en el Estudio 3\***

Reacciones Adversas	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento ( <i>naïve</i> )			
	SUTENT (N=375)		Interferón alfa (N=360)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 % <sup>a</sup>	Todos los grados %	Grado 3/4 % <sup>b</sup>
<i>Cualquier Reacción Adversa</i>	99	77	99	55
<i>Gastrointestinales</i>				
Diarrea	66	10	21	<1
Náuseas	58	6	41	2
Mucositis/estomatitis	47	3	5	<1
Vómitos	39	5	17	1
Dispepsia	34	2	4	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	30	5	12	1
Constipación	23	1	14	<1
Sequedad bucal	13	0	7	<1
ERGE/esofagitis por reflujo	12	<1	1	0
Flatulencias	14	0	2	0
Dolor oral	14	<1	1	0
Glosodinia	11	0	1	0
Hemorroides	10	0	2	0
<i>Constitucionales</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
Enfermedad tipo influenza	5	0	15	<1
<i>Metabolismo/Nutrición</i>				
Anorexia <sup>e</sup>	48	3	42	2
<i>Neurológicas</i>				
Alteraciones del gusto <sup>d</sup>	47	<1	15	0
Cefalea	23	1	19	0
Mareos	11	<1	14	1
<i>Hemorragia/sangrado</i>				
Sangrado, todos los sitios	37	4 <sup>f</sup>	10	1
<i>Cardiovasculares</i>				
Hipertensión	34	13	4	<1
Edema periférico	24	2	5	1
Fracción de eyección disminuida	16	3	5	2
<i>Dermatológicas</i>				
Erupción	29	2	11	<1
Síndrome mano-pie	29	8	1	0
Decoloración de la piel/piel amarillenta	25	<1	0	0
Piel seca	23	<1	7	0
Alteraciones del color de cabello	20	0	<1	0
Alopecia	14	0	9	0
Eritema	12	<1	1	0
Prurito	12	<1	7	<1

<i>Musculoesqueléticas</i>				
Dolor/Molestias en extremidades	40	5	30	2
Artralgias	30	3	19	1
Dolor de espalda	28	5	14	2
<i>Respiratorias</i>				
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
<i>Endócrinas</i>				
Hipotiroidismo	16	2	1	0
<i>Psiquiátricas</i>				
Insomnio	15	<1	10	0
Depresión <sup>g</sup>	11	0	14	1

\* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3,0.; N=número de pacientes; RCC=Carcinoma de células renales.

<sup>a</sup> Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con SUTENT incluyeron dolor de espalda (1%), artralgias (<1%), disnea (<1%), astenia (<1%), fatiga (<1%), dolores en las extremidades (<1%) y exantema (<1%).

<sup>b</sup> Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con interferón alfa incluyeron disnea (1%), fatiga (1%), dolor abdominal (<1%) y depresión (<1%).

<sup>c</sup> Incluye dolor en el flanco

<sup>d</sup> Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia

<sup>e</sup> Incluye disminución del apetito

<sup>f</sup> Incluye un paciente con hemorragia gástrica de grado 5

<sup>g</sup> Incluye estado de ánimo depresivo

La Tabla 12 resume las anormalidades de laboratorio en el Estudio 3.

**Tabla 12. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con RCC, que recibieron SUTENT o Interferón alfa en el Estudio 3**

Anormalidad de laboratorio	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento ( <i>naïve</i> )			
	SUTENT (n=375)		Interferón alfa (n=360)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 % <sup>a</sup>	Todos los grados* %	Grado 3-4% <sup>b</sup>
<i>Hematología</i>				
Neutrófilos disminuidos	77	17	49	9
Hemoglobina disminuida	79	8	69	5
Plaquetas disminuidas	68	9	24	1
Linfocitos disminuidos	68	18	68	26
<i>Renales/Metabólicas</i>				

Creatinina aumentada	70	<1	51	<1
Creatinincinasa aumentada	49	2	11	1
Ácido úrico aumentado	46	14	33	8
Disminución de calcio	42	1	40	1
Fósforo disminuido	31	6	24	6
Albúmina disminuida	28	1	20	0
Aumento de glucosa	23	6	15	6
Disminución de sodio	20	8	15	14
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
<i>Gastrointestinales</i>				
AST aumentada	56	2	38	2
ALT aumentada	51	3	40	2
Lipasa aumentada	56	18	46	8
Fosfatasa alcalina aumentada	46	2	37	2
Amilasa aumentada	35	6	32	3
Bilirrubina total aumentada	20	1	2	0
Bilirrubina indirecta aumentada	13	1	1	0

\* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3,0.

ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; N=número de pacientes; RCC= Carcinoma de células renales

<sup>a</sup> Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con SUTENT incluyeron ácido úrico (14%), lipasa (3%), neutrófilos (2%), linfocitos (2%), hemoglobina (2%), plaquetas (1%), amilasa (1%), ALT(<1%), creatinincinasa (<1%), creatinina (<1%), aumento de glucosa (<1%), disminución de calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento de potasio (<1%) y disminución de sodio (<1%).

<sup>b</sup> Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con interferón alfa incluyeron ácido úrico (8%), linfocitos (2%), lipasa (1%), neutrófilos (1%), amilasa (<1%), aumento de calcio (<1%), disminución de glucosa (<1%), incremento de potasio (<1%) y hemoglobina (<1%).

### **Seguridad a largo plazo en RCC**

La seguridad a largo plazo de SUTENT en pacientes con RCC metastásico se analizó en 9 estudios clínicos completos realizados en entornos de tratamiento de primera línea, refractario a bevacizumab y refractario a citocina. El análisis incluyó a 5739 pacientes, de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante al menos 2 años y 365 (6%) durante al menos 3 años. El tratamiento prolongado con SUTENT no pareció estar asociado con nuevos tipos de reacciones adversas. No hubo un aumento aparente en la incidencia anual de reacciones adversas, en puntos de tiempo posteriores. El hipotiroidismo aumentó durante el segundo año de tratamiento con nuevos casos informados hasta el año 4.

### **Tratamiento adyuvante para RCC**

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

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 28% de los pacientes en el grupo de SUTENT. Las reacciones adversas que conducen a la interrupción permanente en >2% de los pacientes incluyen síndrome mano-pie y fatiga/astenia. Se produjeron interrupciones de la dosis en el 54% y se produjeron reducciones de la dosis en el 46% de los pacientes que recibieron SUTENT.

La Tabla 13 resume las reacciones adversas en S-TRAC.

**Tabla 13: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con RCC que recibieron SUTENT y con más frecuencia que en pacientes que recibieron placebo\* en S-TRAC**

Reacción Adversa	Tratamiento adyuvante para RCC			
	SUTENT (N=306)		Placebo (N=304)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados%	Grado 3-4 %
<i>Cualquier reacción adversa</i>	99	60	88	15
<i>Gastrointestinal</i>				
Mucositis/Estomatitis <sup>b</sup>	61	6	15	0
Diarrea	57	4	22	<1
Náusea	34	2	15	0
Dispepsia	27	1	7	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	25	2	9	<1
Vómitos	19	2	7	0
Constipación	12	0	11	0
<i>Constitucionales</i>				
Fatiga/Astenia	57	8	34	2
Edema localizado <sup>a</sup>	18	<1	<1	0
Fiebre	12	<1	6	0
<i>Dermatológicas</i>				
Síndrome mano-pie	50	16	10	<1
Alteraciones del color del cabello	22	0	2	0
Erupción <sup>e</sup>	24	2	12	0
Decoloración de la piel/piel amarillenta	18	0	1	0
Piel seca	14	0	6	0
<i>Cardiovasculares</i>				
Hipertensión <sup>d</sup>	39	8	14	1
Edema/edema periférico	10	<1	7	0
<i>Neurológicas</i>				
Alteraciones del gusto <sup>f</sup>	38	<1	6	0
Cefalea	19	<1	12	0
<i>Endócrinas</i>				
Hipotiroidismo/aumento de TSH	24	<1	4	0
<i>Hemorragia/Sangrado</i>				
Sangrado, todos los sitios <sup>g</sup>	24	<1	5	<1
<i>Metabolismo/Nutrición</i>				
Anorexia/pérdida del apetito	19	<1	5	0
<i>Musculoesqueléticas</i>				
Dolor en las extremidades	15	<1	7	0
Artralgia	11	<1	10	0

\* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0.

N=número de pacientes; RCC=carcinoma de células renales.

<sup>a</sup> Incluye edema localizado, edema facial, edema de párpado, edema periorbitario, hinchazón facial y edema ocular.

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes que recibieron SUTENT incluyeron síndrome mano-pie (1%), fatiga (<1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y fiebre (<1%).

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

#### **Tumor Neuroendocrino Pancreático Avanzado**

La seguridad de SUTENT se evaluó en el Estudio 6, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, en el cual los pacientes con pNET progresivo, recibieron SUTENT 37,5 mg una vez al día (n=83) o placebo (n=82). La mediana de número de días de tratamiento fue 139 días (rango 13-532) para los pacientes con SUTENT y 113 días (rango 1-614) para los pacientes con placebo. Diecinueve pacientes (23%) con SUTENT y 4 pacientes (5%) con placebo estuvieron en el estudio por un tiempo  $>1$  año.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa se produjo en el 22% de los pacientes en el grupo de SUTENT. Se produjeron interrupciones de la dosis en un 30% y se produjeron reducciones de dosis en el 31% de los pacientes que recibieron SUTENT.

La Tabla 14 resume las reacciones adversas en el Estudio 6.

**Tabla 14. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con pNET que recibieron SUTENT y más comúnmente que en los pacientes que recibieron placebo\* en el estudio 6.**

Reacciones Adversas	pNET			
	SUTENT (N=83)		Placebo (N=82)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 % <sup>a</sup>	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<i>Cualquiera</i>	99	54	95	50
<i>Gastrointestinales</i>				
Diarrea	59	5	39	2
Estomatitis/Síndromes orales <sup>b</sup>	48	6	18	0
Náuseas	45	1	29	1
Dolor abdominal <sup>c</sup>	39	5	34	10
Vómitos	34	0	31	2
Dispepsia	15	0	6	0
<i>Constitucionales</i>				
Astenia	34	5	27	4
Fatiga	33	5	27	9
Disminución de peso	16	1	11	0
<i>Dermatológicas</i>				
Alteraciones del color de cabello	29 23	1 6	1 2	0 0
Síndrome mano-pie	18	0	5	0
Erupción	15	0	11	0
Piel seca				
<i>Cardiovasculares</i>				
Hipertensión	27	10	5	1
<i>Hemorragia / Sangrado</i>				
Eventos hemorrágicos <sup>d</sup>	22	0	10	4
Epistaxis	21	1	5	0
<i>Neurológicas</i>				
Disgeusia	21	0	5	0
Cefalea	18	0	13	1
<i>Psiquiátricas</i>				
Insomnio	18	0	12	0
<i>Musculoesqueléticas</i>				
Artralgias	15	0	6	0

\*Criterios comunes de terminología en eventos adversos (CTCAE), versión 3.0

N=número de pacientes; pNET=tumor neuroendocrino pancreático

<sup>a</sup>Reacciones adversas grado 4 en pacientes con SUTENT incluyendo fatiga (1%)

<sup>b)</sup>Incluye estomatitis aftosa, dolor gingival, gingivitis, glositis, glosodinia, ulceraciones orales, malestar oral, dolor oral, ulceraciones linguales, sequedad de mucosas, inflamación de mucosas y boca seca.

<sup>c)</sup>Incluye malestar abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>d)</sup>Incluye hematemesis, hematoquecia, hematoma, hemoptisis, hemorragia, melena y metrorragia.

La Tabla 15 resume las anormalidades de laboratorio en el Estudio 6.

**Tabla 15. Anormalidades de laboratorio reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con pNET que recibieron SUTENT en el Estudio 6**

Anormalidad de Laboratorio	pNET			
	SUTENT		Placebo	
	Todos los grados %*	Grado 3-4 % <sup>a</sup>	Todos los grados %*	Grado 3-4 % <sup>b</sup>
<i>Gastrointestinales</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>Hematología</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>Renales/Metabólicas</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 calcular la tasa varió de 52 a 82 para SUTENT y de 39 a 80 para el placebo en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor postratamiento.

ALT=Alanino aminotransferasa; AST=Aspartato aminotransferasa; N=número de pacientes; pNET=Tumor neuroendocrino pancreático

<sup>a</sup>Anormalidades de laboratorio grado 4 en pacientes con SUTENT incluyendo creatinina (4%), lipasa (4%), disminución de la glucosa (2%), aumento de la glucosa (2%), neutrófilos (2%), ALT (1%), AST (1%), plaquetas (1%), aumento de potasio (1%) y bilirrubina total (1%).

<sup>b</sup>Anormalidades de laboratorio grado 4 en pacientes con placebo incluyendo creatinina (3%), fosfatasa alcalina (1%), aumento de glucosa (1%) y lipasa (1%)

#### **Eventos tromboembólicos venosos**

En la población de seguridad combinada, el 3,5% de los pacientes experimentaron un episodio tromboembólico venoso, incluido el de Grado 3-4 en el 2,2% de los pacientes.

#### **Funciones pancreáticas**

Se observó pancreatitis en 1 paciente (1%) en el estudio pNET, 5 pacientes (1%) en el estudio de RCC sin tratamiento previo y 1 paciente (<1%) en el tratamiento adyuvante para el estudio de RCC de SUTENT.

#### **Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SUTENT posterior a su aprobación. Estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, por lo que no siempre es posible calcular en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: hemorragia asociada con trombocitopenia\*.

Trastornos gastrointestinales: esofagitis.

Trastornos hepatobiliares: colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa.

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema.

Infecciones e infestaciones: infección seria (con o sin neutropenia)\*. Las infecciones más comúnmente observadas con SUTENT incluyen infecciones respiratorias, del tracto urinario, cutáneas y sepsis/shock séptico.

Trastornos 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\*.

Trastornos renales y urinarios: deterioro de la función renal y/o insuficiencia renal\*.

Trastornos respiratorios: embolismo pulmonar\*, efusión pleural\*.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: pioderma gangrenosum, incluidos casos de desestimulación positivos.

Trastornos vasculares: aneurismas arteriales (incluyendo la arteria aorta), disecciones\* y rupturas\*; eventos tromboembólicos arteriales\*. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral.

Trastornos generales y del sitio de administración: deficiencia en la cicatrización de heridas.

\* Incluidos algunos casos fatales

## **SOBREDOSIS**

El tratamiento de la sobredosificación de SUTENT debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Se informaron casos de sobredosis accidental; estos casos estuvieron asociados con las reacciones adversas correspondientes al perfil de seguridad conocido de SUTENT, o no presentaron reacciones adversas.

En los estudios Preclínicos, se observó mortalidad luego de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m<sup>2</sup>) en ratas. Con esta dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y sufrimiento gastrointestinal. Se observó mortalidad y signos similares de toxicidad con dosis menores cuando se administró durante más tiempo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a 25° C; variación admitida entre 15 – 30° C.  
Almacenar en su envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**  
**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**



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

#### **PRESENTACIONES**

**SUTENT 12,5 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

**SUTENT 25 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

**SUTENT 50 mg:** envase con 28 cápsulas duras.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°52.933

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Via Del Commercio, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...

LID: 02/Septiembre/2021

En Uruguay:

Importa y representa en Uruguay: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 - Montevideo –  
Venta bajo receta profesional DT: QF Laura Conti

En Paraguay:

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción

DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1.377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Sutent 12,5 mg: Certificado de Reg. Sanitario N° 18235-02-EF

Sutent 25 mg: Certificado de Reg. Sanitario N° 17873-02-EF

Sutent 50 mg: Certificado de Reg. Sanitario N° 17874-02-EF

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono: (595 21) 6207711.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-124338720 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.01.05 08:49:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.05 08:49:05 -03:00