



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

Disposición

Número: DI-2023-875-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Enero de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000197-22-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000197-22-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SURVY y nombre/s genérico/s SUNITINIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/10/2022 13:42:54 .

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

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

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000197-22-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.01.31 11:15:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 28 cápsulas (*)

SURVY®
Sunitinib 50mg
Cápsula dura

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada cápsula dura de SURVY® contiene:

Sunitinib

50 mg

Excipientes: manitol, povidona K-25, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
Composición de la cápsula dura: gelatina; dióxido de titanio E171; Óxido de Hierro Rojo E172; Óxido de Hierro Amarillo E172.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Elaborado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Acondicionado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 cápsulas.

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 28 cápsulas (*)

SURVY®
Sunitinib 25mg
Cápsula dura

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada cápsula dura de SURVY® contiene:

Sunitinib

25 mg

Excipientes: manitol, povidona K-25, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
Composición de la cápsula dura: gelatina; dióxido de titanio E171; Óxido de Hierro Rojo E172; Óxido de Hierro Amarillo E172.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Elaborado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Acondicionado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 cápsulas.

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 28 cápsulas (*)

SURVY®
Sunitinib 12.5mg
Cápsula dura

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada cápsula dura de SURVY® contiene:

Sunitinib

12,5 mg

Excipientes: manitol, povidona K-25, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
Composición de la cápsula dura: gelatina; dióxido de titanio E171; Óxido de Hierro Rojo E172; Óxido de Hierro Amarillo E172.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Elaborado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Acondicionado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 cápsulas.

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SURVY®
Sunitinib 50mg

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SURVY®
Sunitinib 25mg

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

SURVY®
Sunitinib 12.5mg

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

SURVY®
Sunitinib 12.5mg
Sunitinib 25 mg
Sunitinib 50 mg
Cápsula dura

INDUSTRIA ISRAELÍ

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

SURVY® 12.5 mg

Cada cápsula dura contiene 12.5mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 66.550 mg, povidona K-25 3.400 mg, croscarmelosa sódica 1.70 mg, estearato de magnesio 0.850 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 14.8023 mg; dióxido de titanio E171 0.1671 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0635 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1671 mg. **Cuerpo:** gelatina 22.2034 mg; dióxido de titanio E171 0.2507 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0952 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.2507 mg.

SURVY® 25 mg

Cada cápsula dura contiene 25mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 54.050 mg, povidona K-25 3.400 mg, croscarmelosa sódica 1.70 mg, estearato de magnesio 0.850 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 18.8977 mg; dióxido de titanio E171 0.1508 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0085 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1430 mg. **Cuerpo:** gelatina 28.0463 mg; dióxido de titanio E171 0.3167 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.1203 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.3167 mg.

SURVY® 50 mg

Cada cápsula dura contiene 50mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 108.100 mg, povidona K-25 6.800 mg, croscarmelosa sódica 3.40 mg, estearato de magnesio 1.70 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 24.0159 mg; dióxido de titanio E171 0.1916 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0108 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1817 mg. **Cuerpo:** gelatina 36.0238 mg; dióxido de titanio E171 0.2874 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0163 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.2725 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteinquinasa, código ATC: L01EX01

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), alguno 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 α y PDGFR β), 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 bioquímico.

Sunitinib inhibió la fosforilación de RTKs múltiples (PDGFR β , 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 β y VEGFR2.

FARMACODINAMIA

Relación exposición-respuesta

Según el análisis farmacocinético/farmacodinámico de la población, hubo relaciones entre los cambios en los criterios de valoración farmacodinámicos (criterios de valoración de seguridad y eficacia) a lo largo del tiempo y las exposiciones plasmáticas a Sunitinib

Electrofisiología cardiaca

Sunitinib 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 (Torsades de Points) (Ver advertencias y precauciones).

FARMACOCINETICA

La farmacocinética del Sunitinib se ha evaluado en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos.

El ABC y C_{max} del Sunitinib aumentan proporcionalmente en un rango de dosis de 25mg a 100mg (0,5 a 2 veces la dosis recomendada aprobada de 50mg 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 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 101ng/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.

Las comidas no producen efectos sobre la biodisponibilidad de Sunitinib. Sunitinib puede ingerirse con o sin alimentos.

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

Luego de una dosis radiomarcada, 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% respectivamente.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Sunitinib o de su metabolito activo principal en base a la edad (18 a 84 años), el peso corporal (34 a 168kg), 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 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, comparado con pacientes con función renal normal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de Sunitinib para los tumores de 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.
Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.
- La dosis recomendada de Sunitinib 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 seguidas por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas. Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.
- La dosis recomendada de Sunitinib para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.

Modificación de la dosis a causa de las reacciones adversas

Para el manejo de las reacciones adversas, se recomienda la modificación de las dosis como se describe en la Tabla 1. La Tabla 2 detalla las modificaciones de dosis recomendada para Sunitinib según la reacción adversa.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas

Indicación	GIST	RCC Avanzado	RCC Adyuvante	pNET
Primera reducción de la 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 la dosis	25 mg una vez al día	25 mg una vez al día		

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para cada reacción adversa

Reacción adversa	Severidad	Modificación de dosis
Hepatotoxicidad (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida - Para el grado 3 recurrente discontinuar permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Eventos cardiovasculares (Ver advertencias y precauciones)	Miocardiopatía asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 20 % pero inferior al 50 % por debajo del límite inferior de la normalidad si no se obtuvo el valor inicial)	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida
	insuficiencia cardíaca congestiva manifestada clínicamente	Discontinuar permanentemente
Hipertensión (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o basal - Reanudar con una dosis reducida
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Eventos hemorrágicos (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o basal - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa
Microangiopatía trombótica (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Proteinuria o Síndrome nefrótico (Ver advertencias y precauciones)	3 o más gramos de proteinuria en 24hs en ausencia de síndrome nefrótico	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida
	Síndrome nefrótico o proteinuria recurrente de 3 o más gramaos de proteinuria a pesar de la reducción de la dosis	Discontinuar permanentemente
Toxicidades dermatológicas (Ver advertencias y precauciones) Eritema multiforme, Steven_johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Fascitis necrotizante	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Osteonecrosis de la mandíbula (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> - No se ha establecido la seguridad de la reanudación de Sunitinib después de la osteonecrosis.

		<ul style="list-style-type: none"> - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa
Cicatrización de heridas (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> - No se ha establecido la seguridad de la reanudación de Sunitinib después de la cicatrización de heridas. - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa

Modificación de la dosis a causa de las reacciones adversas

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 Sunitinib con inductor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis de Sunitinib a una dosis mínima de la siguiente manera (Ver interacciones con otros medicamentos)

- GIST y RCC: 37,5mg 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. 25mg 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 Sunitinib con un inductor potente de CYP3A4, considere un aumento de la dosis de Sunitinib a una dosis máxima de la siguiente manera:

- GIST y RCC: 87,5mg 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 Sunitinib, controle cuidadosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas (ver interacciones con otros medicamentos).

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 Sunitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Sunitinib o algún otro componente de Survyl[®].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La hepatotoxicidad puede ser severa y se han notificado muertes. Monitorear la función hepática e interrumpir, reducir la dosis o discontinuar Sunitinib según lo recomendado.

Hepatotoxicidad

Sunitinib puede ocasionar hepatotoxicidad severa, resultando en insuficiencia hepática o la muerte. La insuficiencia hepática ha ocurrido con una incidencia <1%. Los signos de

insuficiencia hepática 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 de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de Sunitinib en caso de reacciones adversas hepáticas de grado 3 hasta su resolución a grado ≤ 1 o línea de base, luego reiniciar la administración de Sunitinib con una dosis reducida.

Discontinuar la administración de Sunitinib en pacientes con Grado 4 de hepatotoxicidad, en pacientes sin resolución de Grado 3 de hepatotoxicidad, en pacientes que posteriormente experimentan cambios graves en las pruebas de función hepática y en pacientes que presenten signos y síntomas de insuficiencia hepática. No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT $> 2,5$ 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 estudio de tratamiento adyuvante de CCR, 11 pacientes en cada grupo experimentaron una fracción de eyección disminuida que cumplía con los criterios de CTCAE de Grado 2 (FEVI 40-50% y una disminución del 10-19% desde el inicio). En 3 de estos 11 pacientes, el grupo de eyección no volvió a $\geq 50\%$ o el valor inicial (basal) en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió Sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de Sunitinib, 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 capsulas duras de Sunitinib. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga.

En pacientes sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar una evaluación inicial de la fracción de eyección. Controle cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva mientras reciben Sunitinib. También se deben considerar las evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mientras estos pacientes reciben Sunitinib.

Discontinuar Sunitinib ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Interrumpir Sunitinib y/o reducir la dosis en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC, con una fracción de eyección de $>20\%$ pero $<50\%$ por debajo del inicio (basal) o por debajo del límite inferior normal, si se obtiene la fracción de eyección inicial.

Prolongación de intervalo QT y torsión de puntas (Torsade de Pointes)

Sunitinib 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 se ha observado en $<0,1\%$ de los pacientes expuestos a Sunitinib.

Controlar a los 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. Al administrar Sunitinib, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (Magnesio, Potasio) durante el tratamiento.

Monitorear el intervalo QT con más frecuencia cuando Sunitinib 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 Sunitinib. (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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% de los pacientes.

Monitorear la presión arterial de los pacientes al inicio del estudio y según esté clínicamente indicado. Iniciar y/o ajustar la terapia antihipertensiva según corresponda. En casos de Grado 3 de hipertensión, sin tratamiento de Sunitinib hasta resolución a Grado ≤ 1 o al valor basal, reanudar el tratamiento con Sunitinib con una dosis reducida. Suspenda Sunitinib en pacientes que desarrollaron hipertensión grado 4.

Eventos Hemorrágicos y perforación de vísceras

Los eventos hemorrágicos reportados durante la post-comercialización, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales; siendo alguno de ellos mortales.

En la población de seguridad agrupada, el 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% de los pacientes experimentaron un evento de Grado 3 o 4. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común y la hemorragia gastrointestinal fue el evento Grado ≥ 3 más común.

Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratadas con Sunitinib. Estos eventos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de tumores pulmonares pueden presentarse como hemorragia pulmonar o hemoptisis severa con riesgo de vida. Se observaron casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos fatales, en estudios clínicos y también se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib para RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. Sunitinib no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriados y exámenes físicos.

Interrumpir el tratamiento con Sunitinib para eventos hemorrágicos Grado 3 o 4 hasta la resolución a Grado ≤ 1 o línea de base, luego reanudar el tratamiento de Sunitinib con una dosis reducida.

Discontinuar Sunitinib en pacientes sin resolución de eventos hemorrágicos Grado 3 o 4.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Ocurrieron casos de SLT, algunos de ellos con desenlace fatal, tanto en los ensayos clínicos, como en algunas experiencias posteriores a la comercialización, primariamente en pacientes con carcinoma de células renales o GIST tratados con cápsulas duras de Sunitinib. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Monitorear estos pacientes y tratarlos en base a la clínica.

Microangiopatía trombótica

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

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales.

Realice análisis de orina previo al inicio del tratamiento y luego de manera periódica durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como se indica clínicamente. Interrumpa la administración de Sunitinib y reduzca la dosis durante la presencia de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe Sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de ≥ 3 gramos de proteínas en la

orina a pesar de haber reducido la dosis. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad de un tratamiento continuado con Sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

Toxicidades dermatológicas

Se han reportado casos de reacciones cutáneas severas, entre ellas eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de los cuales fueron mortales. En caso de que surgieran signos o síntomas de EM, SSJ O NET (por ej. Erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), discontinuar el tratamiento con Sunitinib. Si se sospecha de un diagnóstico de SSJ o NET, no debe reiniciarse el tratamiento con Sunitinib. Se han reportado casos de fascitis necrotizante, que incluyeron casos fatales, en pacientes tratados con Sunitinib, incluso del perineo y secundaria a la formación de fistula. Discontinúe Sunitinib 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 ceguera cortical. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico. No administrar Sunitinib hasta que se resuelva. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Sunitinib en pacientes con SLPR.

Disfunción tiroidea

Casos de hipertiroidismo, alguno seguidos de hipotiroidismo, fueron reportados en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

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 Sunitinib. Iniciar y/o ajustar las terapias para la disfunción tiroidea según corresponda.

Hipoglucemia

Sunitinib puede generar hipoglucemia sintomática, que podría llevar a la pérdida de conciencia o requerir hospitalización. En los ensayos clínicos se observó hipoglucemia en 2% de los pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tratados con Sunitinib y en aproximadamente 10% de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con Sunitinib. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con Sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa anormales preexistentes en todos los pacientes que experimentaron hipoglucemia. La reducción en los niveles de glucosa en sangre, puede empeorar en pacientes diabéticos.

Se deben monitorear los niveles de glucosa en sangre regularmente, durante y luego de discontinuar el tratamiento con Sunitinib. Evalúe si debe ajustarse la dosis de drogas antidiabéticas, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Osteonecrosis maxilar (ONM)

Se observó ONM en estudios clínicos y se reportaron casos en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar.

Realice un examen oral antes de iniciar el tratamiento con Sunitinib y periódicamente durante el tratamiento con Sunitinib. Asesorar a los pacientes sobre las buenas prácticas de higiene bucal. De ser posible, suspenda el tratamiento con Sunitinib durante al menos 3 semana antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos. Se recomienda No administrar Sunitinib por el desarrollo de ONM hasta su completa resolución. No se ha establecido la seguridad de retomar el tratamiento con Sunitinib luego de haberse recuperado de una ONM.

Cicatrización de heridas

Se han reportado casos de trastornos a la cicatrización de heridas durante la terapia con Sunitinib.

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

Toxicidad embrio-fetal

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de Sunitinib a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad a aproximadamente 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas (DDR) de 50 mg /día 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 Sunitinib y durante 4 semanas después de la dosis final (consulte propiedades uso en poblaciones especiales).

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inhibidores potentes de CYP3A4: La administración concomitante de Sunitinib con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina, Voriconazol) puede **augmentar** las concentraciones de Sunitinib. Seleccione un medicamento alternativo con potencial inhibidor enzimático mínimo o nulo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sunitinib cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Inductores potentes de la CYP3A4: La administración conjunta de Sunitinib con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital, Hierba de San Juan (hipérico)] puede **disminuir** las concentraciones de Sunitinib. Se deberá considerar un aumento de la dosis de Sunitinib cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Sunitinib 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, Sunitinib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada (ver Propiedades Farmacodinámicas). 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 periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad (embrioletalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas en pacientes (DDR), respectivamente. Aconseje a las mujeres embarazadas o las mujeres con potencial reproductivo, sobre el peligro potencial para el feto.

Es riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. 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; 5,0 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg/día) En los estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal, se administró Sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1,0; 5,0; 20,0 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 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica ABC; combinado de Sunitinib + metabolito activo primario; en pacientes a los que se administró la DDR). No se observaron efectos fetales adversos en ratas a dosis \leq 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). En conejos, se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a \geq 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la RDD de 50 mg/día).

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 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 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). A 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR), 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 1,0 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 de pacientes que reciban Sunitinib, aconseje a las mujeres que amamantan no amamantar durante el tratamiento con Sunitinib 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 15,0 mg/kg durante el periodo 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

En base a los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Embarazo y Características farmacológicas).

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben realizar una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Sunitinib.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Sunitinib 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 pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Sunitinib y durante 7 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

En base a los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Sunitinib. (ver Toxicología no clínica).

USO EN PEDIATRIA

La seguridad y eficacia de Sunitinib 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 de 17 años (n=27) con glioma o ependioma 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 los pacientes con exposición previa a antraciclinas o radiación cardiaca. 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 a los adultos.

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

Datos de Toxicidad Animal Juvenil

Se observó displasia fiseal en monos *Cynomolgus* con placas de crecimiento abiertas tratados durante ≥ 3 meses (dosis de 3 meses de 2,0, 6,0, 12,0 mg/kg/día; 8 ciclos de dosis de 0,3; 1,5; 6,0 mg/kg/día) con Sunitinib con dosis que fueron $> 0,4$ veces la DDR basada en la exposición sistémica (AUC). En ratas en período de desarrollo tratadas continuamente durante 3 meses (1,5; 5,0 y 15,0mg/kg) o 5 ciclos (0,3; 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anomalías óseas consistieron en engrosamiento del cartílago epifisario del fémur y un aumento de fractura de tibia con dosis $\geq 5,0$ mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR basada en la ABC). Además, se observaron caries dentales en ratas con $> 5,0$ mg/kg. La incidencia y gravedad de la displasia fiseal estuvieron relacionadas con las dosis y fueron reversibles cuando se terminó el tratamiento, sin embargo, no sucedió lo mismo con los hallazgos a nivel dental. No se observó ningún nivel sin efectos en los monos tratados continuamente durante 3 meses, pero fue con 1,5 mg/kg/día cuando se los trató intermitentemente durante 8 ciclos. En ratas el nivel sin efectos en los huesos fue $\leq 2,0$ mg/kg/día.

USO EN ANCIANOS

De los 7527 pacientes que recibieron Sunitinib en los estudios clínicos de GIST, RCC, o pNET, el 32% tenían 65 años de edad o más y el 7% tenían 75 años de edad o más. Los pacientes de 65 años de edad o mayores tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (67%) en comparación con pacientes más jóvenes (60%).

En el estudio de GIST, 73 (30%) de los pacientes que recibieron Sunitinib tenían 65 años de edad o mayores. En el estudio de RCC, 152 (41%) de los pacientes que recibieron Sunitinib tenía 65 años o más. No se encontraron diferencias en seguridad y eficiencia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

En el estudio pNET, 22 pacientes (27%) de los que recibieron Sunitinib tenían 65 años de edad o más. Los estudios clínicos con Sunitinib no incluyeron suficiente número de pacientes con pNET para determinar si los pacientes mayores de 65 años de edad y mayores respondieron diferente que los pacientes más jóvenes.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

No se requiere ajustar la dosis cuando se administra Sunitinib a pacientes con deterioro de la función renal leve (CL_{cr} 50-80ml/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 la etapa terminal (ERET) (Ver características Farmacológicas).

DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPATICA

No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra Sunitinib a pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Clase A o B de Child-Pugh) (Ver características Farmacológicas).

Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib, incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica. Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca [*] Cardiomiopatía [*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado.	Insuficiencia ventricular izquierda [*] <i>Torsade de pointes</i>	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral ^r		Aneurismas y disecciones arteriales [*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar [*] Derrame pleural [*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar [*] Insuficiencia respiratoria [*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Nauseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal [*] Esofagitis [*] Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^{q,*} Pancreatitis Fistula anal Colitis ^r		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{s,*} Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^f Síndrome de eritrodismetia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^y Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor músculo esquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinaria	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ² Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

*Incluyendo acontecimientos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

^a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

^d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

^e Celulitis e infección cutánea.

^f Sepsis y choque septicémico.

^g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

^h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopenia trombótica, síndrome urémico hemolítico.

ⁱ Apetito disminuido y anorexia.

^j Disgeusia, ageusia, y alteraciones del gusto.

^k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

^l Fracción de eyección disminuida/anormal.

^m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.

ⁿ Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo

^o Estomatitis y estomatitis aftosa.

^p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

^q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

^r Colitis y colitis isquémica.

^s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

^t Piel amarilla, cambio en el color de la piel y trastorno de la pigmentación.

^u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, y erupción prurítica.

- v Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema, y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

En un estudio fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos del 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferrón alfa (INF- α). diecisiete (4,5 %) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron INF-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26 % presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7 % de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo. En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

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

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

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

ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales:

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento del paciente con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fisuras algunas veces asociadas con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el intervalo máximo del intervalo QTcF con respecto a nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En los estudios no clínicos, se observó mortalidad luego de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m²) en ratas. Con estas dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y malestar gastrointestinal. Se observaron mortalidad y signos similares de toxicidad a dosis más bajas cuando se administraron durante más tiempo.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Survyl[®] 12.5mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

Survyl[®] 25 mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

Survyl[®] 50 mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

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

Elaborado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Acondicionado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

SURVY®
Sunitinib 12.5mg
Sunitinib 25 mg
Sunitinib 50 mg
Cápsula dura

INDUSTRIA ISRAELÍ

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

SURVY® 12.5 mg

Cada cápsula dura contiene 12.5mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 66.550 mg, povidona K-25 3.400 mg, croscarmelosa sódica 1.70 mg, estearato de magnesio 0.850 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 14.8023 mg; dióxido de titanio E171 0.1671 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0635 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1671 mg. **Cuerpo:** gelatina 22.2034 mg; dióxido de titanio E171 0.2507 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0952 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.2507 mg.

SURVY® 25 mg

Cada cápsula dura contiene 25mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 54.050 mg, povidona K-25 3.400 mg, croscarmelosa sódica 1.70 mg, estearato de magnesio 0.850 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 18.8977 mg; dióxido de titanio E171 0.1508 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0085 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1430 mg. **Cuerpo:** gelatina 28.0463 mg; dióxido de titanio E171 0.3167 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.1203 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.3167 mg.

SURVY® 50 mg

Cada cápsula dura contiene 50mg de Sunitinib

Excipientes: manitol 108.100 mg, povidona K-25 6.800 mg, croscarmelosa sódica 3.40 mg, estearato de magnesio 1.70 mg.

Composición de la cápsula dura: **Cabeza:** gelatina 24.0159 mg; dióxido de titanio E171 0.1916 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0108 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.1817 mg. **Cuerpo:** gelatina 36.0238 mg; dióxido de titanio E171 0.2874 mg; Óxido de Hierro Rojo E172 0.0163 mg; Óxido de Hierro Amarillo E172 0.2725 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteinquinasa, código ATC: L01EX01

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), alguno 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 α y PDGFR β), 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 bioquímico.

Sunitinib inhibió la fosforilación de RTKs múltiples (PDGFR β , 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 β y VEGFR2.

FARMACODINAMIA

Relación exposición-respuesta

Según el análisis farmacocinético/farmacodinámico de la población, hubo relaciones entre los cambios en los criterios de valoración farmacodinámicos (criterios de valoración de seguridad y eficacia) a lo largo del tiempo y las exposiciones plasmáticas a Sunitinib

Electrofisiología cardiaca

Sunitinib 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 (Torsades de Points) (Ver advertencias y precauciones).

FARMACOCINETICA

La farmacocinética del Sunitinib se ha evaluado en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos.

El ABC y C_{max} del Sunitinib aumentan proporcionalmente en un rango de dosis de 25mg a 100mg (0,5 a 2 veces la dosis recomendada aprobada de 50mg 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 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 101ng/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.

Las comidas no producen efectos sobre la biodisponibilidad de Sunitinib. Sunitinib puede ingerirse con o sin alimentos.

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

Luego de una dosis radiomarcada, 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% respectivamente.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Sunitinib o de su metabolito activo principal en base a la edad (18 a 84 años), el peso corporal (34 a 168kg), 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 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, comparado con pacientes con función renal normal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de Sunitinib para los tumores de 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.
Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.
- La dosis recomendada de Sunitinib 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 seguidas por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas. Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.
- La dosis recomendada de Sunitinib para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Sunitinib puede ser ingerido con o sin alimento.

Modificación de la dosis a causa de las reacciones adversas

Para el manejo de las reacciones adversas, se recomienda la modificación de las dosis como se describe en la Tabla 1. La Tabla 2 detalla las modificaciones de dosis recomendada para Sunitinib según la reacción adversa.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas

Indicación	GIST	RCC Avanzado	RCC Adyuvante	pNET
Primera reducción de la 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 la dosis	25 mg una vez al día	25 mg una vez al día		

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para cada reacción adversa

Reacción adversa	Severidad	Modificación de dosis
Hepatotoxicidad (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida - Para el grado 3 recurrente discontinuar permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Eventos cardiovasculares (Ver advertencias y precauciones)	Miocardiopatía asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 20 % pero inferior al 50 % por debajo del límite inferior de la normalidad si no se obtuvo el valor inicial)	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida
	insuficiencia cardíaca congestiva manifestada clínicamente	Discontinuar permanentemente
Hipertensión (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o basal - Reanudar con una dosis reducida
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Eventos hemorrágicos (Ver advertencias y precauciones)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o basal - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa
Microangiopatía trombótica (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Proteinuria o Síndrome nefrótico (Ver advertencias y precauciones)	3 o más gramos de proteinuria en 24hs en ausencia de síndrome nefrótico	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir hasta resolución a grado 0 a grado 1 o línea de base - Reanudar con una dosis reducida
	Síndrome nefrótico o proteinuria recurrente de 3 o más gramaos de proteinuria a pesar de la reducción de la dosis	Discontinuar permanentemente
Toxicidades dermatológicas (Ver advertencias y precauciones) Eritema multiforme, Steven_johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Fascitis necrotizante	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Osteonecrosis de la mandíbula (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> - No se ha establecido la seguridad de la reanudación de Sunitinib después de la osteonecrosis.

		<ul style="list-style-type: none"> - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa
Cicatrización de heridas (Ver advertencias y precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> - No se ha establecido la seguridad de la reanudación de Sunitinib después de la cicatrización de heridas. - reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad y la persistencia de la reacción adversa

Modificación de la dosis a causa de las reacciones adversas

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 Sunitinib con inductor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis de Sunitinib a una dosis mínima de la siguiente manera (Ver interacciones con otros medicamentos)

- GIST y RCC: 37,5mg 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. 25mg 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 Sunitinib con un inductor potente de CYP3A4, considere un aumento de la dosis de Sunitinib a una dosis máxima de la siguiente manera:

- GIST y RCC: 87,5mg 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 Sunitinib, controle cuidadosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas (ver interacciones con otros medicamentos).

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 Sunitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Sunitinib o algún otro componente de Survyl[®].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La hepatotoxicidad puede ser severa y se han notificado muertes. Monitorear la función hepática e interrumpir, reducir la dosis o discontinuar Sunitinib según lo recomendado.

Hepatotoxicidad

Sunitinib puede ocasionar hepatotoxicidad severa, resultando en insuficiencia hepática o la muerte. La insuficiencia hepática ha ocurrido con una incidencia <1%. Los signos de

insuficiencia hepática 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 de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de Sunitinib en caso de reacciones adversas hepáticas de grado 3 hasta su resolución a grado ≤ 1 o línea de base, luego reiniciar la administración de Sunitinib con una dosis reducida.

Discontinuar la administración de Sunitinib en pacientes con Grado 4 de hepatotoxicidad, en pacientes sin resolución de Grado 3 de hepatotoxicidad, en pacientes que posteriormente experimentan cambios graves en las pruebas de función hepática y en pacientes que presenten signos y síntomas de insuficiencia hepática. No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT $> 2,5$ 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 estudio de tratamiento adyuvante de CCR, 11 pacientes en cada grupo experimentaron una fracción de eyección disminuida que cumplía con los criterios de CTCAE de Grado 2 (FEVI 40-50% y una disminución del 10-19% desde el inicio). En 3 de estos 11 pacientes, el grupo de eyección no volvió a $\geq 50\%$ o el valor inicial (basal) en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió Sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de Sunitinib, 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 capsulas duras de Sunitinib. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga.

En pacientes sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar una evaluación inicial de la fracción de eyección. Controle cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva mientras reciben Sunitinib. También se deben considerar las evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mientras estos pacientes reciben Sunitinib.

Discontinuar Sunitinib ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Interrumpir Sunitinib y/o reducir la dosis en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC, con una fracción de eyección de $>20\%$ pero $<50\%$ por debajo del inicio (basal) o por debajo del límite inferior normal, si se obtiene la fracción de eyección inicial.

Prolongación de intervalo QT y torsión de puntas (Torsade de Pointes)

Sunitinib 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 se ha observado en $<0,1\%$ de los pacientes expuestos a Sunitinib.

Controlar a los 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. Al administrar Sunitinib, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (Magnesio, Potasio) durante el tratamiento.

Monitorear el intervalo QT con más frecuencia cuando Sunitinib 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 Sunitinib. (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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% de los pacientes.

Monitorear la presión arterial de los pacientes al inicio del estudio y según esté clínicamente indicado. Iniciar y/o ajustar la terapia antihipertensiva según corresponda. En casos de Grado 3 de hipertensión, sin tratamiento de Sunitinib hasta resolución a Grado ≤ 1 o al valor basal, reanudar el tratamiento con Sunitinib con una dosis reducida. Suspenda Sunitinib en pacientes que desarrollaron hipertensión grado 4.

Eventos Hemorrágicos y perforación de vísceras

Los eventos hemorrágicos reportados durante la post-comercialización, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales; siendo alguno de ellos mortales.

En la población de seguridad agrupada, el 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% de los pacientes experimentaron un evento de Grado 3 o 4. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común y la hemorragia gastrointestinal fue el evento Grado ≥ 3 más común.

Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratadas con Sunitinib. Estos eventos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de tumores pulmonares pueden presentarse como hemorragia pulmonar o hemoptisis severa con riesgo de vida. Se observaron casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos fatales, en estudios clínicos y también se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib para RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. Sunitinib no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriados y exámenes físicos.

Interrumpir el tratamiento con Sunitinib para eventos hemorrágicos Grado 3 o 4 hasta la resolución a Grado ≤ 1 o línea de base, luego reanudar el tratamiento de Sunitinib con una dosis reducida.

Discontinuar Sunitinib en pacientes sin resolución de eventos hemorrágicos Grado 3 o 4.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Ocurrieron casos de SLT, algunos de ellos con desenlace fatal, tanto en los ensayos clínicos, como en algunas experiencias posteriores a la comercialización, primariamente en pacientes con carcinoma de células renales o GIST tratados con cápsulas duras de Sunitinib. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Monitorear estos pacientes y tratarlos en base a la clínica.

Microangiopatía trombótica

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

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales.

Realice análisis de orina previo al inicio del tratamiento y luego de manera periódica durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como se indica clínicamente. Interrumpa la administración de Sunitinib y reduzca la dosis durante la presencia de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe Sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de ≥ 3 gramos de proteínas en la

orina a pesar de haber reducido la dosis. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad de un tratamiento continuado con Sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

Toxicidades dermatológicas

Se han reportado casos de reacciones cutáneas severas, entre ellas eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de los cuales fueron mortales. En caso de que surgieran signos o síntomas de EM, SSJ O NET (por ej. Erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), discontinuar el tratamiento con Sunitinib. Si se sospecha de un diagnóstico de SSJ o NET, no debe reiniciarse el tratamiento con Sunitinib. Se han reportado casos de fascitis necrotizante, que incluyeron casos fatales, en pacientes tratados con Sunitinib, incluso del perineo y secundaria a la formación de fistula. Discontinúe Sunitinib 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 ceguera cortical. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico. No administrar Sunitinib hasta que se resuelva. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Sunitinib en pacientes con SLPR.

Disfunción tiroidea

Casos de hipertiroidismo, alguno seguidos de hipotiroidismo, fueron reportados en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

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 Sunitinib. Iniciar y/o ajustar las terapias para la disfunción tiroidea según corresponda.

Hipoglucemia

Sunitinib puede generar hipoglucemia sintomática, que podría llevar a la pérdida de conciencia o requerir hospitalización. En los ensayos clínicos se observó hipoglucemia en 2% de los pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tratados con Sunitinib y en aproximadamente 10% de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con Sunitinib. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con Sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa anormales preexistentes en todos los pacientes que experimentaron hipoglucemia. La reducción en los niveles de glucosa en sangre, puede empeorar en pacientes diabéticos.

Se deben monitorear los niveles de glucosa en sangre regularmente, durante y luego de discontinuar el tratamiento con Sunitinib. Evalúe si debe ajustarse la dosis de drogas antidiabéticas, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Osteonecrosis maxilar (ONM)

Se observó ONM en estudios clínicos y se reportaron casos en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar.

Realice un examen oral antes de iniciar el tratamiento con Sunitinib y periódicamente durante el tratamiento con Sunitinib. Asesorar a los pacientes sobre las buenas prácticas de higiene bucal. De ser posible, suspenda el tratamiento con Sunitinib durante al menos 3 semana antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos. Se recomienda No administrar Sunitinib por el desarrollo de ONM hasta su completa resolución. No se ha establecido la seguridad de retomar el tratamiento con Sunitinib luego de haberse recuperado de una ONM.

Cicatrización de heridas

Se han reportado casos de trastornos a la cicatrización de heridas durante la terapia con Sunitinib.

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

Toxicidad embrio-fetal

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de Sunitinib a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad a aproximadamente 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas (DDR) de 50 mg /día 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 Sunitinib y durante 4 semanas después de la dosis final (consulte propiedades uso en poblaciones especiales).

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inhibidores potentes de CYP3A4: La administración concomitante de Sunitinib con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina, Voriconazol) puede **augmentar** las concentraciones de Sunitinib. Seleccione un medicamento alternativo con potencial inhibidor enzimático mínimo o nulo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sunitinib cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Inductores potentes de la CYP3A4: La administración conjunta de Sunitinib con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital, Hierba de San Juan (hipérico)] puede **disminuir** las concentraciones de Sunitinib. Se deberá considerar un aumento de la dosis de Sunitinib cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Sunitinib 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, Sunitinib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada (ver Propiedades Farmacodinámicas). 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 periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad (embrioletalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas en pacientes (DDR), respectivamente. Aconseje a las mujeres embarazadas o las mujeres con potencial reproductivo, sobre el peligro potencial para el feto.

Es riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. 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; 5,0 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg/día) En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionofetal, se administró Sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1,0; 5,0; 20,0 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 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica ABC; combinado de Sunitinib + metabolito activo primario; en pacientes a los que se administró la DDR). No se observaron efectos fetales adversos en ratas a dosis \leq 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). En conejos, se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a \geq 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la RDD de 50 mg/día).

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 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 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). A 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR), 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 1,0 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 de pacientes que reciban Sunitinib, aconseje a las mujeres que amamantan no amamantar durante el tratamiento con Sunitinib 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 15,0 mg/kg durante el periodo 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

En base a los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Embarazo y Características farmacológicas).

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben realizar una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Sunitinib.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Sunitinib 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 pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Sunitinib y durante 7 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

En base a los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Sunitinib. (ver Toxicología no clínica).

USO EN PEDIATRIA

La seguridad y eficacia de Sunitinib 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 de 17 años (n=27) con glioma o ependioma 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 los pacientes con exposición previa a antraciclinas o radiación cardiaca. 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 a los adultos.

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

Datos de Toxicidad Animal Juvenil

Se observó displasia fiseal en monos *Cynomolgus* con placas de crecimiento abiertas tratados durante ≥ 3 meses (dosis de 3 meses de 2,0, 6,0, 12,0 mg/kg/día; 8 ciclos de dosis de 0,3; 1,5; 6,0 mg/kg/día) con Sunitinib con dosis que fueron $> 0,4$ veces la DDR basada en la exposición sistémica (AUC). En ratas en período de desarrollo tratadas continuamente durante 3 meses (1,5; 5,0 y 15,0mg/kg) o 5 ciclos (0,3; 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anomalías óseas consistieron en engrosamiento del cartílago epifisario del fémur y un aumento de fractura de tibia con dosis $\geq 5,0$ mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR basada en la ABC). Además, se observaron caries dentales en ratas con $> 5,0$ mg/kg. La incidencia y gravedad de la displasia fiseal estuvieron relacionadas con las dosis y fueron reversibles cuando se terminó el tratamiento, sin embargo, no sucedió lo mismo con los hallazgos a nivel dental. No se observó ningún nivel sin efectos en los monos tratados continuamente durante 3 meses, pero fue con 1,5 mg/kg/día cuando se los trató intermitentemente durante 8 ciclos. En ratas el nivel sin efectos en los huesos fue $\leq 2,0$ mg/kg/día.

USO EN ANCIANOS

De los 7527 pacientes que recibieron Sunitinib en los estudios clínicos de GIST, RCC, o pNET, el 32% tenían 65 años de edad o más y el 7% tenían 75 años de edad o más. Los pacientes de 65 años de edad o mayores tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (67%) en comparación con pacientes más jóvenes (60%).

En el estudio de GIST, 73 (30%) de los pacientes que recibieron Sunitinib tenían 65 años de edad o mayores. En el estudio de RCC, 152 (41%) de los pacientes que recibieron Sunitinib tenía 65 años o más. No se encontraron diferencias en seguridad y eficiencia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

En el estudio pNET, 22 pacientes (27%) de los que recibieron Sunitinib tenían 65 años de edad o más. Los estudios clínicos con Sunitinib no incluyeron suficiente número de pacientes con pNET para determinar si los pacientes mayores de 65 años de edad y mayores respondieron diferente que los pacientes más jóvenes.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

No se requiere ajustar la dosis cuando se administra Sunitinib a pacientes con deterioro de la función renal leve (CL_{cr} 50-80ml/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 la etapa terminal (ERET) (Ver características Farmacológicas).

DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPATICA

No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra Sunitinib a pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Clase A o B de Child-Pugh) (Ver características Farmacológicas).

Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib, incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica. Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca [*] Cardiomiopatía [*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado.	Insuficiencia ventricular izquierda [*] <i>Torsade de pointes</i>	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral ^r		Aneurismas y disecciones arteriales [*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar [*] Derrame pleural [*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar [*] Insuficiencia respiratoria [*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Nauseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal [*] Esofagitis [*] Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^{q,*} Pancreatitis Fistula anal Colitis ^r		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{s,*} Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^f Síndrome de eritrodismetia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^y Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor músculo esquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinaria	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ² Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

*Incluyendo acontecimientos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

^a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

^d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

^e Celulitis e infección cutánea.

^f Sepsis y choque septicémico.

^g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

^h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopenia trombótica, síndrome urémico hemolítico.

ⁱ Apetito disminuido y anorexia.

^j Disgeusia, ageusia, y alteraciones del gusto.

^k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

^l Fracción de eyección disminuida/anormal.

^m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.

ⁿ Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo

^o Estomatitis y estomatitis aftosa.

^p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

^q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

^r Colitis y colitis isquémica.

^s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

^t Piel amarilla, cambio en el color de la piel y trastorno de la pigmentación.

^u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, y erupción prurítica.

- v Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema, y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

En un estudio fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos del 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferrón alfa (INF- α). diecisiete (4,5 %) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron INF-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26 % presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7 % de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo. En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

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

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

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

ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales:

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento del paciente con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fisuras algunas veces asociadas con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el intervalo máximo del intervalo QTcF con respecto a nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En los estudios no clínicos, se observó mortalidad luego de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m²) en ratas. Con estas dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y malestar gastrointestinal. Se observaron mortalidad y signos similares de toxicidad a dosis más bajas cuando se administraron durante más tiempo.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Survyl[®] 12.5mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

Survyl[®] 25 mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

Survyl[®] 50 mg: Envases conteniendo 28 y 30 cápsulas.

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

Elaborado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Acondicionado en: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA, CP: 4410202, ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 02 DE FEBRERO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 875

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

CERTIFICADO N° 59833

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SURVY

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 12,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

SUNITINIB 12,5 mg

Excipiente (s)

GELATINA 14,8023 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0635 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,1671 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
GELATINA 22,2034 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,2507 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,1671 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0952 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,2507 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
MANITOL 66,55 mg CAPSULA DURA
POVIDONA K 25 3,4 mg CAPSULA DURA
CROSCARMELOSA SODICA 1,7 mg CAPSULA DURA
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,85 mg CAPSULA DURA

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

Envase Primario: BOTELLA PEAD BLANCA CON TAPA DE PP - BLISTER PVC (ACLAR) /PVC /ALU

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 30 CAPSULAS DURAS

10 CÁPSULAS POR BLISTER

15 CÁPSULAS POR BLISTER

7 CÁPSULAS POR BLISTER

14 CÁPSULAS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTIENENDO UN FRASCO CON 30 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS POR 14 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS POR 7 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS POR 15 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS POR 10 CAPSULAS DURAS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Presentaciones: 30, 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)
-------------------------------------	--	--	---------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Nombre comercial: SURVY

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SUNITINIB 25 mg

Excipiente (s)

GELATINA 18,8977 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,1508 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0085 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,143 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
GELATINA 28,0463 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,3167 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,1203 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,3167 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
MANITOL 54,05 mg CAPSULA DURA
POVIDONA K 25 3,4 mg CAPSULA DURA
CROSCARMELOSA SODICA 1,7 mg CAPSULA DURA
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,85 mg CAPSULA DURA

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

Envase Primario: BOTELLA PEAD BLANCA CON TAPA DE PP - BLISTER PVC (ACLAR) /PVC /ALU

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 30 CAPSULAS DURAS

10 CÁPSULAS POR BLISTER

15 CÁPSULAS POR BLISTER

7 CÁPSULAS POR BLISTER

14 CÁPSULAS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTIENENDO UN FRASCO CON 30 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS POR 14 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS POR 7 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS POR 15 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS POR 10 CAPSULAS DURAS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Presentaciones: 30, 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)
-------------------------------------	--	--	---------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Nombre comercial: SURVY

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SUNITINIB 50 mg

Excipiente (s)

GELATINA 24,0159 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,1916 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0108 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,1817 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
GELATINA 36,0238 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,2874 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,0163 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,2725 mg CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
MANITOL 108,1 mg CAPSULA DURA
POVIDONA K 25 6,8 mg CAPSULA DURA
CROSCARMELOSA SODICA 3,4 mg CAPSULA DURA
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg CAPSULA DURA

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

Envase Primario: BOTELLA PEAD BLANCA CON TAPA DE PP - BLISTER PVC (ACLAR) /PVC /ALU

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 30 CAPSULAS DURAS

10 CÁPSULAS POR BLISTER

15 CÁPSULAS POR BLISTER

7 CÁPSULAS POR BLISTER

14 CÁPSULAS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTIENIENDO UN FRASCO CON 30 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTIENIENDO 2 BLISTERS POR 14 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTIENIENDO 4 BLISTERS POR 7 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTIENIENDO 2 BLISTERS POR 15 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTIENIENDO 3 BLISTERS POR 10 CAPSULAS DURAS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Presentaciones: 30, 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EX01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)
-------------------------------------	--	--	---------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE, KFAR SABA		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000197-22-2

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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