Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1076

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024199-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SUTENT / L-MALATO DE SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 12,5mg – 25mg – 50mg, aprobada por Certificado Nº 52.933.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1076

Que a fojas 220 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SUTENT / L-MALATO DE SUNITINIB, aprobada por Certificado Nº 52.933 y Disposición Nº 2364/06, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 42 a 70, 71 a 99 y 100 a 128.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2364/06 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 70 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.933 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-024199-10-0

DISPOSICION Nº 1076

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1076..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.933 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SUTENT / L-MALATO DE SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 12,5mg – 25mg – 50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2364/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003913-06-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7937/10.-	Prospectos de fs. 42 a 70, 71 a 99 y 100 a 128, corresponde desglosar de fs. 42 a 70.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.933 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....08.FEB.2011...de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-024199-10-0

DISPOSICIÓN Nº 1076

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

FOLIO 42

PROYECTO DE PROSPECTO

SUTENT
L-MALATO DE SUNITINIB
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

COMPOSICIÓN

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	**12,5 mg**
Manitol	80,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,600 mg
Povidona K-25	5,600 mg
Estearato de magnesio	1,100 mg

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	**25,0 mg**
Manitol	39,663 mg
Croscarmelosa sódica	5,010 mg
Povidona K-25	4,175 mg
Estearato de magnesio	1,252 mg

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, código ATC: L01XE04.

INDICACIONES
SUTENT está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo.
SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (sigla en inglés: MRCC).
SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos *(pNET)* bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada (ver Ensayos Clínicos).

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

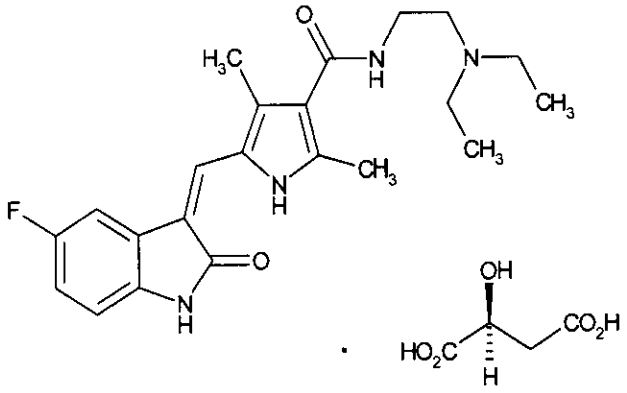
VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.S.A.N. M.A.T. SOLIC. 43 FECHA DE ENTRADA

DESCRIPCIÓN

SUTENT (L-Malato de Sunitinib) es suministrado como cápsulas duras recubiertas e impresas conteniendo la cantidad de L-Malato de Sunitinib equivalente a 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de Sunitinib base libre, conjuntamente con manitol, croscarmelosa sódica, povidona K-25 y estearato de magnesio como ingredientes inactivos.

SUTENT, L-Malato de Sunitinib, de administración oral, es un inhibidor multi-cinasa que actúa sobre varios receptores de la tirosina cinasa. El L-Malato de Sunitinib se denomina químicamente como la sal (1:1) del ácido 2(S)-hidroxibutanodioico (ácido L-málico) con la *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-*3H*-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-carboxamida). La fórmula molecular es $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \bullet C_4H_6O_5$ y el peso molecular es 532,6 Daltons. La estructura química del L-Malato de Sunitinib es:



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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

El L-Malato de Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer. Se evaluó la actividad inhibitoria de sunitinib contra una variedad de cinasas (> 80 cinasas) y se lo identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRβ), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (sigla en inglés: SCF) KIT, receptor tirosina cinasa-3 tipo fms (FLT3), receptor de los factores estimulantes de colonias Tipo 1 (sigla en inglés: CSF-1R), y el receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (RET). La inhibición por parte de sunitinib de la actividad de estos RTKs se ha demostrado en los ensayos celulares y bioquímicos, y la inhibición de la función se ha demostrado en los ensayos de proliferación celular. El metabolito principal presenta una potencia similar comparada con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.
Sunitinib inhibió la fosforilación de RTKs múltiples (PDGFRβ, 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 PDGFRß y VEGFR2.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del sunitinib y del L-malato de sunitinib se ha evaluado en 135 voluntarios sanos y en 266 pacientes con tumores sólidos.

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (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: 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. El volumen aparente de distribución (Vd/F) de sunitinib fue de 2230 L. En el rango de dosis de 25 - 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) versus tiempo y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente con la dosis.

Metabolismo: Sunitinib se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, para producir su metabolito activo principal, el cual es posteriormente metabolizado por la enzima CYP3A4. El metabolito activo principal constituye el 23 al 37% de la exposición total.

Eliminación: La principal vía de eliminación es a través de las heces. En un estudio de equilibrio de masa realizado con sunitinib [^{14}C] en humanos, el 61% de la dosis fue eliminada en las heces, la eliminación renal fue del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales componentes relacionados con el fármaco identificados en el plasma, orina y heces, representando el 91,5; 86,4 y 73,8% de la radioactividad en muestras agrupadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y en las heces pero en general no se encontraron en el plasma. El clearance oral total (CL/F) osciló entre 34 y 62 L/h con una variabilidad interpaciente del 40%.

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. Con la administración diaria reiterada, sunitinib se acumula de tres a cuatro veces, mientras que el metabolito principal se acumula de siete a diez veces. Las concentraciones de sunitinib en el estado estable y de su metabolito activo principal se alcanzan dentro de los 10 a 14 días. Para el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y de su metabolito activo oscilaron entre 62,9 y 101 ng/mL. Ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o del metabolito activo principal se observó con la administración diaria reiterada o con los ciclos reiterados en los regímenes de dosis evaluados.

La farmacocinética fue similar en los voluntarios sanos y en las poblaciones de pacientes con tumores sólidos evaluados, incluyendo pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población, de acuerdo a los datos demográficos, indican que la edad, el peso corporal, el clearance de creatinina, la raza, el sexo o el puntaje del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Cooperativo de Oncología del Este) no producen efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de SUTENT o de su metabolito activo principal.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Insuficiencia hepática: Las exposiciones sistémicas después de una única dosis de sunitinib, fueron similares en sujetos con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh), comparadas con las de sujetos con función hepática normal.

Insuficiencia renal: No se realizaron estudios clínicos en pacientes con alteraciones de la función renal. Los estudios que se llevaron a cabo excluyeron a pacientes con creatinina sérica > 2,0 x LSN (límite superior normal). Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que la farmacocinética de sunitinib se mantuvo sin alteraciones en pacientes con clearance de creatinina calculados en el rango de 42 a 347 mL/min.

Niños: No se ha evaluado la farmacocinética de sunitinib en pacientes pediátricos.

Ensayos clínicos

La seguridad clínica y eficacia de SUTENT se han estudiado en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) luego de la progresión o intolerancia al mesilato de imatinib, en pacientes con carcinoma de células renales (RCC) y en el tratamiento de pacientes con pNET no resecable.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Estudio A GIST

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

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

Se realizó un análisis provisorio y planificado de la seguridad y eficacia luego de que se produjeron 149 eventos de TTP. Se registró una ventaja estadísticamente significativa de SUTENT sobre el placebo en

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

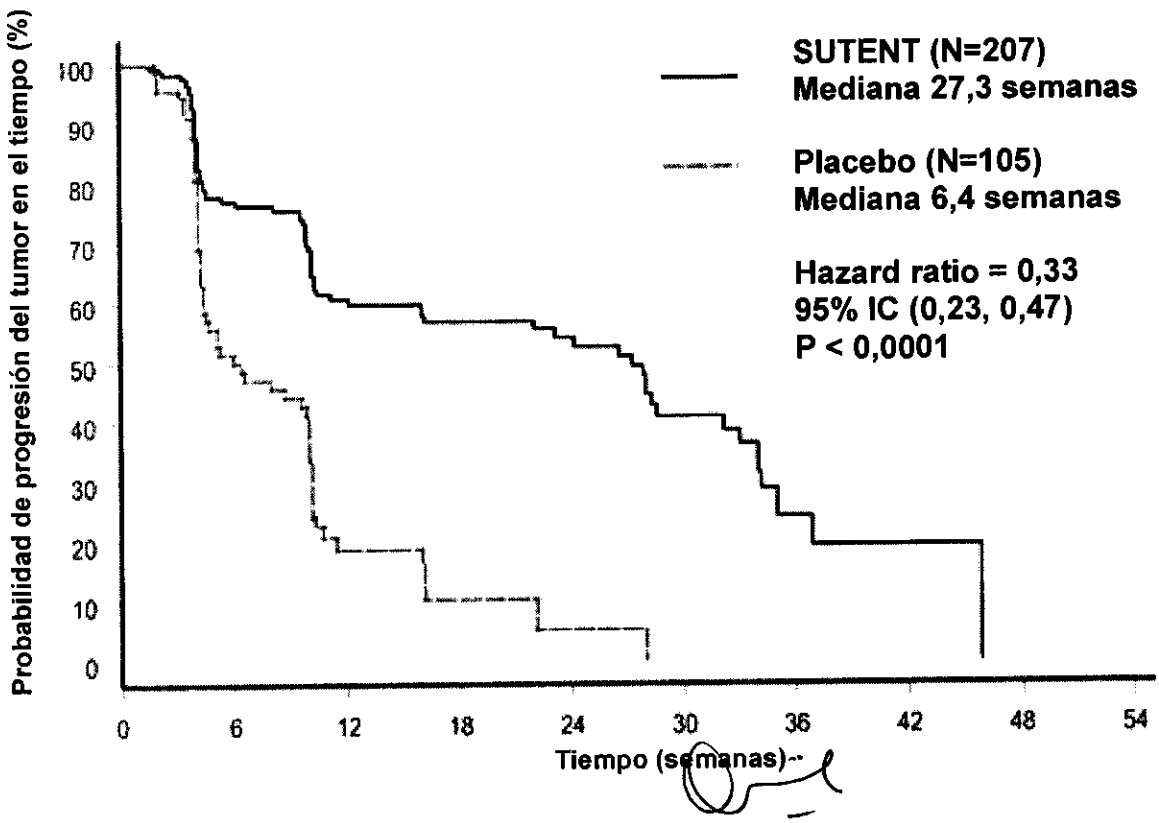
cuanto al TTP, alcanzando el objetivo primario del estudio. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y la curva de Kaplan-Meier para la TTP se incluye en la Figura 1.

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

Parámetro de eficacia	Estudio A			
	SUTENT (n = 207)	Placebo (n = 105)	Valor-P (prueba de rango logarítmico)	HR (95% IC)
Tiempo a la progresión[a] [mediana en semanas (95% IC)]	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	< 0,0001*	0,33 (0,23; 0,47)
Sobrevida libre de progresión[b] [mediana en semanas (95% IC)]	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	< 0,0001*	0,33 (0,24; 0,47)
Tasa de respuesta objetiva (RP) [%, (95% IC)]	68 (3,7; 11,1)	0	0,006 [c]	

IC: Intervalo de confianza, HR: Proporción de riesgo, RP:Respuesta parcial
* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,00417 (Límite de detención O'Brien Fleming)
[a] Tiempo a partir de la randomización hasta la progresión; las muertes previas a la progresión documentada fueron censuradas al momento de la última evaluación radiográfica.
[b] Tiempo a partir de la randomización hasta la progresión o muerte debida a cualquier causa.
[c] Prueba chi-cuadrado de Pearson.

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



VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

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

Carcinoma de células renales
Carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve)
Se realizó un estudio multicéntrico internacional y randomizado de comparación de SUTENT como agente único con IFN-α en pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento *(naïve)*. Su objetivo fue comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes que recibían SUT ENT *vs.* pacientes que recibían IFN- α. Otros puntos finales incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la sobrevida global (OS) y el perfil de seguridad. Setecientos cincuenta (750) pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir o bien 50 mg de SUTENT una vez por día según el esquema 4/2 o bien IFN-α administrado por vía subcutánea a 9 MUI, tres veces por semana. Los pacientes fueron tratados hasta que la enfermedad progresó o se retiraron del estudio.
La población con intención de tratar (ITT) incluyó 750 pacientes; 375 fueron randomizados a SUTENT y 375 fueron randomizados a IFN-α. Los datos demográficos de los grupos tratados con SUTENT e IFN-α fueron comparables con respecto a la edad (59% *vs.* 67% <65 años para SUTENT *vs.* IFN-α, respectivamente), el sexo (masculino: 71% *vs.* 72%), la raza (blanca, 94% *vs.* 91%; asiática, 2% *vs.* 3%; negra 1% *vs.* 2%; y el resto no informada) y el estado general (escala ECOG 0: 62% *vs.* 61%; ECOG 1, 38% en cada rama y ECOG 2, 0 *vs.* 1%). Los tratamientos anteriores incluyeron nefrectomía (91% *vs.* 89%) y radioterapia (14% en cada rama). La enfermedad metastásica más común presente en la etapa de selección fue la de pulmón (78% *vs.* 80%, respectivamente) seguida por la de ganglios linfáticos (58% *vs.* 53%, respectivamente) y la de huesos (30% en cada rama). La mayoría de los pacientes presentaba múltiples (2 o más) sitios metastásicos en la visita basal (80% *vs.* 77%, respectivamente).

Hubo una ventaja estadísticamente significativa de SUTENT sobre IFN-α en el objetivo PFS (ver Tabla 2 y Figura 2). En los factores de estratificación especificados previamente LDH (>1,5 el LSN *vs.* ≤1,5 el LSN), estado general según la escala ECOG (0 *vs.* 1) y nefrectomía previa (sí *vs.* no), la proporción de riesgo (hazard ratio) favoreció a SUTENT sobre IFN-α. La ORR fue superior en la rama de SUTENT (ver Tabla 2).

VERONICA PAULA SIMUNIC
COOIRECTORA TÉCNICA
APODERAOA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

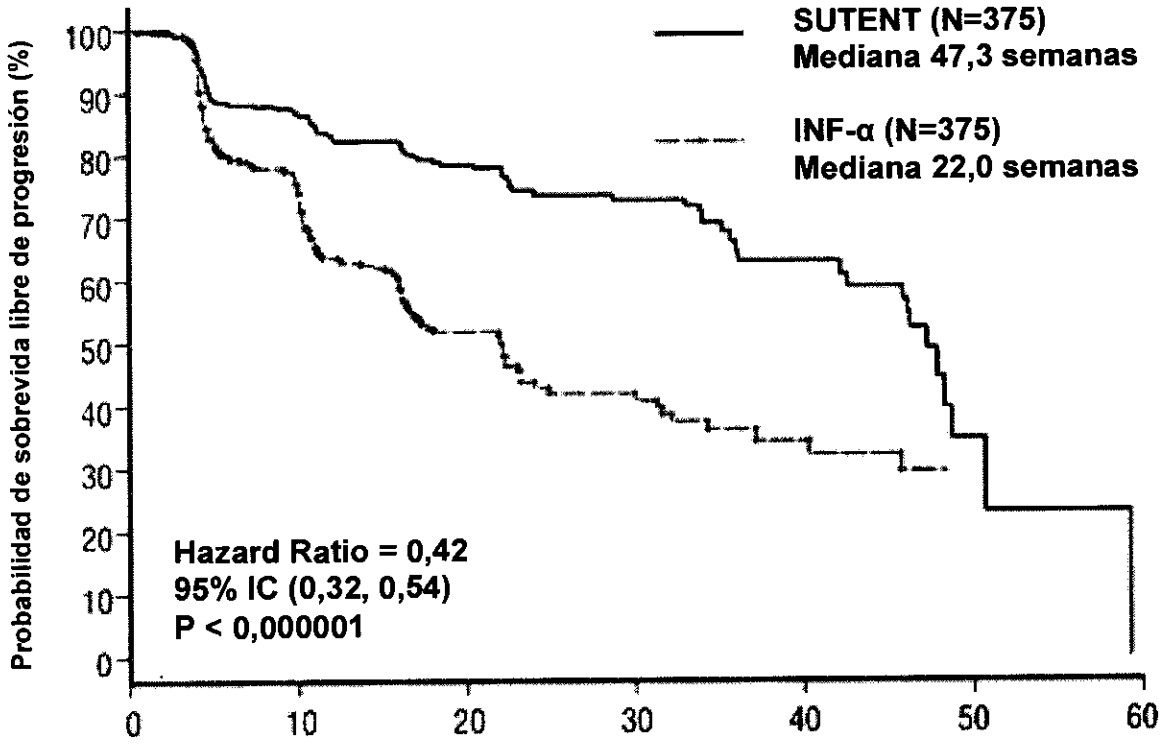
48

Tabla 2. Resultados de eficacia en el carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (*naïve*) (análisis provisorio)

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

IC: Intervalo de confianza, NC: No corresponde
[a] Determinación ciega efectuada por el laboratorio central de radiología. Las imágenes de 90 de los pacientes no habían sido examinadas al momento del análisis.
[b] Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,0042 (Límite de detención O'Brien Fleming)
[c] Prueba chi-cuadrado de Pearson.

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



Número de sujetos en riesgo							
SUTENT	375	274	173	84	31	3	0
IFN-α	375	207	84	38	16	0	0

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

Carcinoma de células renales refractario a las citoquinas
El uso de SUTENT como agente único en el tratamiento del carcinoma de células renales refractario a las citoquinas se investigó en dos estudios multicéntricos de rama única. Todos los pacientes que participaron en estos estudios fracasaron con los tratamientos previos basados en citoquinas. En el Estudio 1, el fracaso a las terapias previas con citoquinas se basó en pruebas radiográficas de progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST [*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)] o los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante o dentro de los 9 meses de completar un tratamiento con citoquinas (IFN-α, interleuquina 2, o IFN-α más interleuquina 2; los pacientes que fueron tratados con IFN-α solo, debían haber recibido tratamiento por al menos 28 días). En el Estudio 2, el fracaso a la terapia previa con citoquinas se definió como progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable relacionada con el tratamiento. El punto final para ambos estudios fue la ORR (Tasa de Respuesta Objetiva). La duración de la respuesta (DR) también fue evaluada.
Ciento seis (106) pacientes participaron del Estudio 1 y 63 pacientes participaron del Estudio 2. Los pacientes recibieron 50 mg de SUTENT en un esquema 4/2. La terapia se continuó hasta que los pacientes reunieran los criterios para la suspensión o tuvieran enfermedad progresiva. Las condiciones de los resultados del ECOG [Grupo Cooperativo de Oncología del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], raza, sexo y edad inicial de los pacientes fueron comparables entre los Estudios 1 y 2. Aproximadamente el 86 - 94% de los pacientes en los dos estudios eran de raza blanca. Los hombres componían el 65% de la población agrupada. La edad media fue de 57 años y osciló entre los 24 y 87 años en los estudios. Todos los pacientes tuvieron condiciones de resultados ECOG < 2 en la visita de selección.
La malignidad basal y los antecedentes de tratamientos previos del paciente fueron comparables entre los Estudios 1 y 2. A través de los dos estudios, el 95% de la población agrupada de pacientes tuvieron al menos algunos componentes histológicos de células claras. En el Estudio 1 se requirió que todos los pacientes tuviesen un componente histológico de células claras. La mayoría de los pacientes que participaron de estos estudios (97% de la población agrupada) habían sido sometidos a una nefrectomía; se requirió nefrectomía previa en los pacientes que participaron del Estudio 1. Todos los pacientes habían recibido un régimen previo con citoquinas. La enfermedad metastásica presente al momento del ingreso al estudio incluyó metástasis en el pulmón en el 81% de los pacientes. Las metástasis en el hígado fueron más comunes en el Estudio 1 (27% *vs.* 16% en el Estudio 2) y las metástasis óseas fueron más comunes en el Estudio 2 (51% *vs.* 25% en el Estudio 1); el 52% de los pacientes en la población agrupada presentó por lo menos 3 sitios metastásicos. Los pacientes con metástasis cerebral o enfermedad leptomeníngea conocidas fueron excluidos de ambos estudios.

Los datos de la ORR y DR de los Estudios 1 y 2 se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia en carcinoma de células renales refractario a las citoquinas

Parámetros de eficacia	Estudio 1 (N = 106)	Estudio 2 (N = 63)
Tasa de respuesta objetiva [%, (95% IC)]	34.0[a] (25.0, 43.8)	36,5[b] (24,7; 49,6)
Duración de la Respuesta (DR) [mediana en semanas (95% IC)]	* (42.0, **).	54[b] (34,3; 70,1)

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IC = (Intervalo de confianza)
* La mediana de la DR todavía no se ha alcanzado
** Los datos todavía no eran definitivos para determinar el límite superior de confianza
[a] Evaluación ciega por el laboratorio de radiología central
[b] Evaluado por investigadores

Se informaron 36 respuestas parciales (RPs) en el Estudio 1, de acuerdo a la evaluación del laboratorio de radiología central, con una ORR del 34,0% (95% IC 25,0, 43,8). Se observaron 23 RPs en el Estudio 2, de acuerdo a la evaluación de los investigadores, con una ORR del 36,5% (95% IC 24,7 - 49,6). La mayoría (> 90%) de las respuestas de enfermedad objetivas fueron observadas durante los primeros cuatro ciclos; la última respuesta informada se observó en el Ciclo 10. La información sobre la duración de la respuesta (DR) del Estudio 1 es prematura dado que sólo 9 de los 36 pacientes (25%) que respondieron al tratamiento habían experimentado progresión de la enfermedad o fallecieron.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
Un estudio de apoyo fase 2, multicéntrico y abierto evaluó la eficacia y seguridad de SUTENT 50 mg al día como agente único en un Régimen 4/2 [4 semanas de tratamiento, 2 semanas de descanso] en pacientes con pNET no resecable. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de células de los islotes pancreáticos, el objetivo primario de eficacia consistente en la tasa de respuesta fue del 17%.

Se realizó un estudio pivotal fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib como agente único en pacientes con pNET no resecable.

Se requirió que los pacientes tuvieran documentada progresión, según RECIST, durante los 12 meses previos y se les distribuyó en forma aleatoria (1:1) para recibir sunitinib 37,5 mg una vez al día sin periodo de descanso programado (n=86) o placebo (n=85).

El objetivo primario fue comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes que recibieron sunitinib *versus* pacientes que recibieron placebo. Otros objetivos del estudio fueron la sobrevida global (OS), la tasa de respuesta objetiva (ORR), los resultados notificados por los pacientes (PRO) y la seguridad.

Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib y placebo. Adicionalmente, el 49% de los pacientes con sunitinib tuvieron tumores no funcionales *versus* el 52% de los pacientes con placebo y el 92% de los pacientes en ambos grupos tuvieron metástasis hepáticas.

En este estudio se permitió el uso de análogos de somatostatina.

Un total del 66% de los pacientes con sunitinib habían recibido tratamiento sistémico previo en comparación con el 72% de los pacientes con placebo. Además, el 24% de los pacientes con sunitinib habían recibido análogos de somatostatina en comparación con el 22% de los pacientes con placebo.

Se observó una ventaja clínicamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para sunitinib sobre placebo. La mediana de la PFS fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib en comparación con los 5,5 meses del grupo placebo [hazard ratio: 0,418 (95% IC 0,263; 0,662), p-valor =0,0001]; se observaron resultados similares cuando se utilizaron las evaluaciones derivadas de la respuesta del tumor, en base a la aplicación de RECIST de las mediciones tumorales desarrolladas por el investigador para determinar la progresión de la enfermedad, tal y como se muestra en la Tabla 4. Se observó un hazard ratio a favor de SUTENT en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis en base al

VERÓNICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

número de tratamientos sistémicos previos. Un total de 29 pacientes en el grupo de sunitinib y de 24 en el grupo placebo no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo; entre estos pacientes, el hazard ratio de la PFS fue del 0,365 (95% IC 0,156; 0,857), p=0,0156. Análogamente, entre los 57 pacientes del grupo sunitinib (incluyendo 28 con 1 tratamiento sistémico previo y 29 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) y 61 pacientes en el grupo placebo (incluyendo 25 con 1 tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) que habían recibido tratamiento sistémico previo, el hazard ratio para la PFS fue de 0,456 (95% IC 0,264; 0,787), p=0,0036.

Se realizó un análisis de sensibilidad de la PFS, en el que la progresión se determinó según las medidas del tumor notificadas por parte del investigador, y donde los sujetos censurados por razones distintas a la de la finalización del estudio fueron considerados como eventos de PFS. Este análisis proporcionó una estimación conservadora del efecto del tratamiento de sunitinib y apoyó el análisis primario, demostrando un hazard ratio del 0,507 (95% IC 0,350; 0,733) y p=0,000193. El estudio pivotal en pNET finalizó de forma prematura según la recomendación del Comité de Monitorización independiente de Medicamento (*Drug Monitoring Committee*, DMC), y la variable de eficacia primaria estuvo basada en una evaluación del investigador, hechos ambos que pueden haber afectado a las estimaciones del efecto del tratamiento.

Con objeto de descartar sesgos en las evaluaciones de la PFS por parte de los investigadores, se llevó a cabo una revisión central, independiente y ciega de los escáneres, que apoyó la evaluación de los investigadores, tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 - Resultados de eficacia en pNET de estudio de fase 3

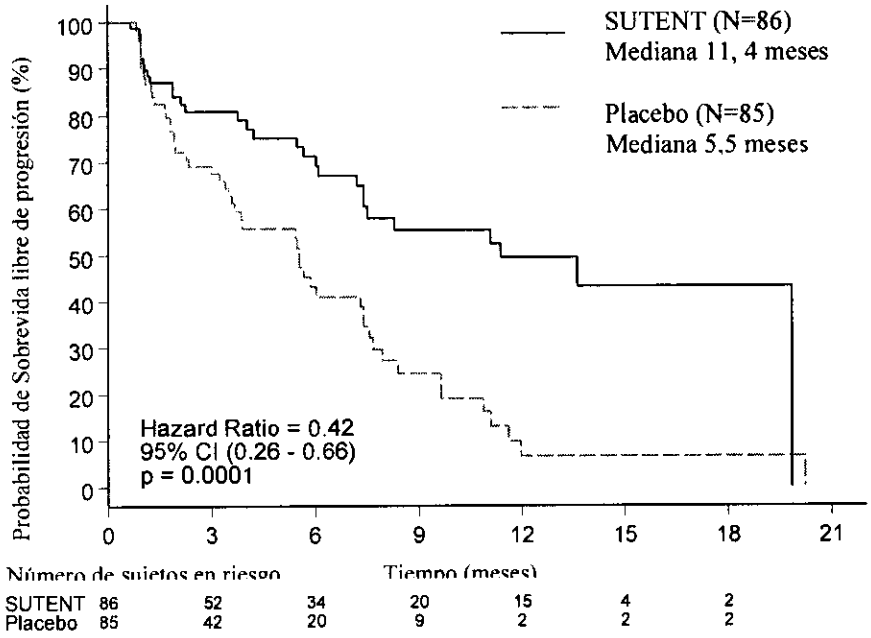
Parámetro de Eficacia	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	HR (95% IC)	P-valor
Sobrevida Libre de Progresión [mediana, meses (95% IC)] según la Evaluación del Investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Sobrevida Libre de Progresión [mediana, meses (95% IC)] según la evaluación de la respuesta tumoral mediante la aplicación de RECIST a las evaluaciones del investigador	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066[a]
Sobrevida Libre de Progresión [mediana, meses (95% IC)] según la revisión central, independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11.1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Sobrevida Global [mediana, meses (95% IC)]	20,6 (20,6; NR)	NR (15,5; NR)	0,409 (0,187; 0,894)	0,0204[a]
Tasa de Respuesta Objetiva [%, (95% IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066[b]

IC=Intervalo de Confianza, HR=Hazard ratio, NA=No aplicable, NR=No alcanzado
[a]Análisis rango-logarítmico a 2-lados no estratificado
[b]Análisis Exacto de Fisher

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

FOLIO 52

Figura 3 - Curva Kaplan-Meier de la PFS en el Estudio Fase 3 de pNET



Eje x = Tiempo (Meses); Eje y = Probabilidad de Sobrevida Libre de Progresión (%);
—— Sutent (N=86) Mediana 11,4 meses
------ Placebo (N=85) Mediana 5,5 meses; Hazard ratio = 0,42 95% IC (0,26 - 0,66) p = 0,0001
Número de sujetos en riesgo

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

En el momento de progresión de la enfermedad, se abrió el ciego y a los pacientes en el grupo de placebo se les ofreció el acceso a un estudio de extensión separado y abierto con SUTENT. A consecuencia del cierre prematuro del estudio, se abrió el ciego de los pacientes que continuaban y se les ofreció el acceso a un estudio de extensión abierto con SUTENT. Un total de 59 pacientes del grupo placebo recibieron SUTENT en el estudio de extensión.

Los resultados del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQC-30) mostraron que la calidad de vida global relacionada con la salud y con las cinco escalas funcionales (física, rol, cognitiva, emocional y social) se mantuvo en los pacientes

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

en tratamiento con sunitinib en comparación con el grupo placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada de SUTENT para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas.
SUTENT puede ser ingerido con o sin alimentos.
Si se pierde una dosis, el paciente no debe recibir una dosis adicional. El paciente debe recibir la dosis usual prescripta el día siguiente.
En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.
Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS
Se recomienda la interrupción de la dosis y/o modificaciones de la dosis, incrementos o reducciones a razón de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerancia individual.
En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Los *inhibidores potentes de la CYP3A4* tales como el ketoconazol pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT a un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 25 mg diarios en pNET, si SUTENT debe ser co-administrado con un inhibidor potente de la CYP3A4 (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los *inductores de la CYP3A4* tales como rifampicina pueden **disminuir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar un incremento de la dosis de SUTENT a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 62,5 mg diarios en pNET, si SUTENT debe ser co-administrado con un inductor de la CYP3A4. Si la dosis se incrementa, deberá monitorearse al paciente cuidadosamente a fin de evaluar la presencia de toxicidad (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Insuficiencia Hepática: No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El sunitinib y su metabolito primario son metabolizados principalmente por el hígado. La exposición sistémica después de la administración de una única dosis de SUTENT en sujetos con deterioro hepático leve o moderado (Clases A o B de Child-Pugh) resultó similar en comparación con la exposición en sujetos con función hepática normal. El sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). Los estudios en pacientes oncológicos han excluido a pacientes con niveles de ALAT o ASAT > 2,5 LSN o > 5,0 LSN a causa de metástasis hepáticas.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Se ha observado hepatotoxicidad en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad puede ser grave y se han notificado muertes.

Hepatotoxicidad
SUTENT ha sido asociado con hepatotoxicidad, que podría causar insuficiencia hepática o la muerte. Se ha observado insuficiencia hepática en estudios clínicos (7/2281 [0,3%]) y durante la experiencia posterior a la comercialización. 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 (ALT, AST, bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Se debe interrumpir la administración de SUTENT en caso de eventos adversos hepáticos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento y, en caso de que no se resuelvan, se debe discontinuar el tratamiento. No se debe reiniciar la administración de SUTENT si los pacientes sufren posteriormente cambios graves en las pruebas de la función hepática o presentan signos y síntomas de insuficiencia hepática.
No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALT o AST >2,5 x LSN o, en caso de metástasis hepáticas, >5,0 x LSN.

Disfunción Ventricular Izquierda
Se recomienda discontinuar SUTENT ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC pero con una fracción de eyección < 50% y > 20% por debajo de la inicial.
Durante la experiencia posterior a la comercialización, fueron reportados eventos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, trastornos del miocardio y miocardiopatía, algunos de los cuales fueron fatales. La cantidad de pacientes que sufrió una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue mayor entre los pacientes tratados con SUTENT que entre los pacientes que recibieron placebo o interferón-α (IFN-α).
En la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST, 22/209 pacientes (11%) con SUTENT y 3/102 pacientes (3%) con placebo tuvieron valores de la FEVI emergentes del tratamiento por debajo del LIN. Nueve de 22 pacientes con GIST a los que se les adminstró SUTENT, con cambios de la FEVI, se recuperaron sin intervención. Cinco pacientes tuvieron una recuperación documentada de la FEVI luego de la intervención (reducción de la dosis en 1 paciente, agregado de medicamentos antihipertensivos o diuréticos en 4 pacientes). Seis pacientes abandonaron el estudio sin recuperación documentada. Además, tres pacientes con SUTENT tuvieron reducciones de grado 3 en la función sistólica ventricular izquierda presentando una FEVI < 40%; dos de estos pacientes fallecieron sin recibir más de la droga en estudio. Ningún paciente con GIST que recibió placebo presentó una disminución de la FEVI de grado 3. En la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST, 1 paciente con SUTENT y 1 paciente con placebo fallecieron debido a insuficiencia cardíaca diagnosticada; 2 pacientes que recibieron SUTENT y 2 pacientes con placebo fallecieron por paro cardíaco emergente del tratamiento.
En el estudio de pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento (*naïve*), 103/375 pacientes (27%) y 54/360 pacientes (15%) tratados con SUTENT e IFN-α, respectivamente, tuvieron un valor

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

de FEVI por debajo del LIN. Veintiseis pacientes que recibieron SUTENT (7%) y siete que recibieron IFN-α (2%) presentaron disminuciones de la FEVI de > 20% respecto al nivel basal y hasta por debajo del 50%. Se informó disfunción del ventrículo izquierdo en cuatro pacientes (1%) e ICC en dos pacientes (< 1%) que recibieron SUTENT.
Los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina severa/inestable), injerto de bypass de la arteria coronaria/periférica, ICC sintomática, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, o embolia pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga. Los médicos deben evaluar que el beneficio potencial justifique el riesgo en tales circunstancias. **A los pacientes se los debe monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de ICC mientras reciben SUTENT. Las evaluaciones periódicas e iniciales de la FEVI también deben considerarse mientras los pacientes están recibiendo SUTENT. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección.**
En el estudio fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca fatal relacionada con el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes
Se ha demostrado que SUTENT prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de Pointes*. La *Torsade de Pointes* se ha observado en < 0,1% de los pacientes expuestos al SUTENT.
SUTENT debe ser empleado con precaución en 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 SUTENT, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (magnesio, potasio) durante el tratamiento. Los tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la CYP3A4, los cuales pueden producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y la reducción de la dosis de SUTENT debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Eventos Hemorrágicos
Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia posterior a la comercialización, siendo algunos de ellos fatales, inlcuyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales.
Se produjeron eventos de sangrado en 140/375 (37%) pacientes, vírgenes de tratamiento que recibieron SUTENT en un ensayo clínico, para tratar el cáncer renal en comparación con los 35/360 pacientes (10%) que recibieron IFN-α. Se produjeron eventos de sangrado en 37/202 pacientes (18%) que recibieron SUTENT en la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST, comparado con 17/102 pacientes (17%) que recibieron placebo. El evento adverso hemorrágico más comúnmente informado fue epistaxis. Eventos adversos de sangrado, menos frecuentes en pacientes con carcinoma de células renales o GIST, incluyeron sangrado rectal, gingival, gastrointestinal superior, genital, y sangrado de heridas. En la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST, 14/202 pacientes (7%) que recibieron SUTENT y 9/102 pacientes (9%) con placebo tuvieron eventos de sangrado de grado 3 ó 4. Además, un paciente en el Estudio A que se encontraba en la rama placebo, tuvo un evento de sangrado gastrointestinal fatal durante el Ciclo 2. La mayoría de los eventos en pacientes con cáncer renal fueron de grado 1 ó 2; hubo un evento de grado 5 de hemorragia gástrica en un paciente que no había recibido tratamiento previo.
Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratados con SUTENT. Estos eventos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de tumores pulmonares pueden presentarse como

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERAOA LEGAL
PFIZER S.R.L.

hemorragia pulmonar o hemoptisis severa con riesgo de vida. Se observó hemorragia pulmonar fatal en 2 pacientes que estaban recibiendo SUTENT, en un estudio clínico de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPCNP). Ambos pacientes presentaron histología celular escamosa. SUTENT no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con CPCNP. Hemorragia tumoral de grado 3 y 4 emergente del tratamiento ocurrió en 5/202 pacientes (3%) con GIST que estaban recibiendo SUTENT en el Estudio A. Las hemorragias tumorales fueron observadas de manera temprana en el Ciclo 1 y tardía en el Ciclo 6. Uno de estos cinco pacientes no recibió más la droga luego de la hemorragia tumoral. Ninguno de los otros cuatro pacientes discontinuó el tratamiento o experimentó un retraso en la administración de la dosis debido a la hemorragia tumoral. Ningún paciente con GIST en la rama placebo del Estudio A padeció hemorragia intratumoral. Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriales y exámenes físicos.
Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces fatales incluyendo perforación gastrointestinal, rara vez ocurrieron en pacientes con tumores malignos intra-abdominales tratados con SUTENT.

Hipertensión
Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos en cuanto sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En casos de hipertensión severa, se recomienda la suspensión temporaria de SUTENT hasta que la hipertensión esté controlada.
Entre los pacientes tratados por carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento, 127/375 (34%) de los que recibieron SUTENT presentaron hipertensión, en comparación con 13/360 (4%) de los pacientes bajo tratamiento con IFN-α. Se observó hipertensión grado 3 en 50/375 pacientes con carcinoma de células renales vírgenes de tratamiento (13%) que recibieron SUTENT en comparación con 1/360 pacientes (<1%) tratados con IFN-α. A pesar de que los casos de hipertensión de todo grado fueron similares en los pacientes con GIST que recibieron SUTENT en comparación con los asignados a placebo, se informó hipertensión de grado 3 en 9/202 pacientes con GIST tratados con SUTENT (4%), y en ninguno de los pacientes con GIST que recibieron placebo. No se informó hipertensión de grado 4. La dosis de SUTENT se redujo o se demoró temporalmente por hipertensión en 21/375 (6%) de los pacientes que participaron del estudio sobre carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento. Cuatro pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento, incluido un paciente con hipertensión arterial maligna, y ningún paciente con GIST discontinuó el tratamiento debido a hipertensión. Ocurrió hipertensión severa (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica) en 8/202 pacientes con GIST que recibieron SUTENT (4%), en 1/102 pacientes con GIST tratados con placebo (1%), en 32/375 pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento (9%) que recibieron SUTENT y en 3/360 pacientes (1%) tratados con IFN-α.
Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo.

Disfunción tiroidea
Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUTENT. Debe controlarse atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con SUTENT. A los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe realizar un monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y deben ser tratados de acuerdo a la práctica médica estándar.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APOOERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Se observó hipotiroidismo adquirido emergente del tratamiento en 8 pacientes (4%) con GIST que recibieron SUTENT versus uno (1%) con placebo. Se informó hipotiroidismo como evento adverso en 61 pacientes (16%) en el estudio de carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento, tratados con SUTENT y en 3 pacientes (1%) en la rama IFN-α. En el estudio fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. Casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, fueron reportados en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

Función suprarrenal
Se recomienda que los médicos que prescriben SUTENT monitoreen la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes que experimenten estrés tal como cirugía, traumatismo o infección severa.
Se observó toxicidad suprarrenal en estudios no clínicos, con dosis repetidas, con una duración de 14 días a 9 meses, en ratas y monos con exposiciones plasmáticas tan bajas como 0,7 veces la AUC observada en los estudios clínicos. Los cambios histológicos de la glándula suprarrenal se caracterizaron por hemorragia, necrosis, congestión, hipertrofia e inflamación. En los estudios clínicos, TC/IRM obtenidas en 336 pacientes luego de la exposición a uno o más ciclos de SUTENT no demostraron evidencias de hemorragia suprarrenal o necrosis. La prueba de estimulación de ACTH fue realizada en aproximadamente 400 pacientes a través de estudios clínicos múltiples de SUTENT. Entre los pacientes con pruebas de estimulación ACTH basal normal, un paciente desarrolló resultados de pruebas consistentemente anormales durante el tratamiento que son inexplicables y pueden estar relacionados al tratamiento con SUTENT. Once pacientes adicionales con pruebas iniciales normales tuvieron anormalidades en la prueba final realizada, con niveles pico de cortisol de 12-16,4 mcg/dL (normal > 18 mcg/dL) luego de la estimulación. En ninguno de estos pacientes se informaron evidencias clínicas de insuficiencia suprarrenal.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Inhibidores de CYP3A4: Los inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el ketoconazol pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de SUTENT con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, dio como resultado aumentos del 49% y del 51% en los valores combinados (sunitinib + el metabolito activo principal) de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, respectivamente, luego de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos.
La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Inductores de la CYP3A4: Los inductores de la CYP3A4 tales como rifampicina pueden **disminuir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de SUTENT con el inductor potente de la CYP3A4, rifampicina, dio como resultado una reducción del 23% y del 46% en los valores combinados (sunitinib + el metabolito activo principal) de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, respectivamente, luego de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos.
La administración conjunta de SUTENT con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, St. John's Wort (hipérico)] puede disminuir las concentraciones de sunitinib. St. John's Wort (hipérico) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de SUTENT de manera impredecible. Los pacientes que reciben

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

SUTENT no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de SUTENT cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Estudios in vitro de inhibición e inducción de CYP: Los estudios *in vitro* indicaron que el sunitinib no induce ni inhibe las principales enzimas CYP. Los estudios *in vitro* llevados a cabo en los microsomas hepáticos humanos y en hepatocitos, sobre la actividad de CYP en las isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, y CYP4A9/11, indicaron que sunitinib y su metabolito activo principal probablemente no tengan una interacción medicamentosa clínicamente relevante con las drogas que pueden ser metabolizadas por estas enzimas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Al comienzo de cada ciclo de tratamiento deben realizarse recuentos sanguíneos completos, con recuento de plaquetas y química sérica, incluyendo fosfato, a los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo Categoría D

Dado que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de SUTENT puede producir efectos adversos sobre la gestación. No se cuenta con estudios de SUTENT adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT.

Los efectos embrionarios del sunitinib fueron evaluados en ratas (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y conejos (0,5; 1; 5; 20 mg/kg/día) gestantes. En ratas se observaron aumentos significativos en la incidencia de letalidad embrionaria y anomalías estructurales con dosis de 5 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica [AUC combinada de sunitinib + metabolito activo principal] alcanzada en los pacientes a quienes se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]). En conejos se observó un aumento significativo de la letalidad embrionaria con 5 mg/kg/día mientras que los efectos en el desarrollo se observaron con ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg/día). Los efectos en el desarrollo constaron de malformaciones esqueléticas fetales de las costillas y vértebras en ratas. En conejos, se observó labio leporino con 1 mg/kg/día y labio leporino y fisura palatina fueron observados con 5 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR). No se observaron pérdidas fetales ni malformaciones en ratas con dosis ≤ 3 mg/kg/día (aproximadamente 2,3 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR).

Lactancia

Sunitinib y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas. En las ratas hembras a las que se les administró 15 mg/kg durante el período de amamantamiento, sunitinib y sus metabolitos se excretaron extensivamente en la leche con concentraciones de hasta 12 veces más altas que en el plasma. Se desconoce si SUTENT o su metabolito activo principal se excretan en la leche materna. De acuerdo a la importancia que tenga la droga para la madre, el médico debe evaluar el hecho de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, debido a que las drogas son comúnmente excretadas en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias en los niños en período de lactancia.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A pesar de que no se han realizado estudios concluyentes sobre carcinogenia con sunitinib, se han observado carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno con la dosis más alta evaluada en ratones transgénicos (H2ras) a los que se administraron dosis de 0, 10, 25, 75 ó 200 mg/kg/día durante 28 días. Sunitinib no causó daños genéticos cuando fue testeado en ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [Test de AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y en pruebas *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.
Los efectos en el sistema reproductor femenino fueron identificados en un estudio en monos de dosis repetidas de 3 meses de duración (2, 6, 12 mg/kg/día), donde los cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) fueron observados con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5,1 veces la AUC en los pacientes a los que se les administró la DDR), mientras que los cambios uterinos (atrofia endometrial) se notaron con ≥ 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR). Con el agregado de atrofia vaginal, los efectos ováricos y uterinos se reprodujeron con 6 mg/kg/día en un estudio en monos de 9 meses de duración (0,3; 1,5 y 6 mg/kg/día administrados durante 28 días seguidos con un descanso de 14 días; la dosis de 6 mg/kg produjo una AUC media que fue aproximadamente de 0,8 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR). No se detectó ningún nivel sin efectos en el estudios de 3 meses, 1,5 mg/kg/día representó un nivel sin efectos en monos a los que se les administró sunitinib durante 9 meses.
Aunque la fertilidad no fue afectada en las ratas, SUTENT puede afectar la fertilidad en los humanos. En las ratas hembras, no se observaron efectos en la fertilidad con dosis de ≤ 5,0 mg/kg/día [(0,5; 1,5; 5,0 mg/kg/día) administradas durante 21 días hasta el día 7 de gestación; la dosis de 5,0 mg/kg produjo una AUC que fue de aproximadamente 5 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR], sin embargo se observó letalidad significativa en embriones con dosis de 5,0 mg/kg. No se observaron efectos en la reproducción de ratas machos con dosis de (1, 3 ó 10 mg/kg/día) durante 58 días previos al apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la copulación, los índices de concepción y la evaluación de los espermas (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectadas por sunitinib con dosis ≤ 10 mg/kg/día (la dosis de 10 mg/kg/día produjo una AUC media que fue aproximadamente 25,8 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR).

Uso en Pediatría
La seguridad y eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos no ha sido establecida.
No se recomienda el uso de SUTENT en esta población.
Se observó displasia fiseal en monos Cynomolgus con placas de crecimiento abiertas tratados durante ≥ 3 meses (dosis de 3 meses de 2, 6, 12 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 15,0 mg/kg) o 5 ciclos (0,3; 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anormalidades óseas consistieron en engrosamiento del cartílago epifisario del fémur y un aumento de fractura de tibia con dosis ≥ 5 mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR basada en la AUC). Además, se observaron caries dentales en ratas con > 5 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 ≤ 2 mg/kg/día.

Uso en Ancianos
De los 825 pacientes que recibieron SUTENT en los estudios clínicos de GIST y cáncer renal , 277 pacientes (34%) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los ancianos.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

60

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Trastornos gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos gastrointestinales más comunes informados en los pacientes que recibieron SUTENT.
El cuidado de apoyo de los eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación antiemética o antidiarreica.
La decoloración de la piel posiblemente debido al color del fármaco (amarillo) ocurrió aproximadamente en 1/3 de los pacientes. Se les debe advertir a los pacientes que puede observarse despigmentación del cabello o la piel durante el tratamiento con SUTENT. Otros posibles efectos cutáneos pueden incluir sequedad de piel, engrosamiento o agrietamiento cutáneos, aparición de vesículas o exantema en las palmas de las manos y las plantas de los pies.
Otros eventos adversos comúnmente reportados incluyeron fatiga, presión sanguínea elevada, sangrado, hinchazón, dolor/irritación bucal y trastornos del gusto.
Se les debe advertir a los pacientes que informen a sus médicos sobre todos los medicamentos concomitantes incluyendo medicamentos de venta libre y suplementos dietarios (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

REACCIONES ADVERSAS
Generalidades

Los siguientes datos ilustran la exposición a SUTENT en 577 pacientes que participaron en la fase de tratamiento doble ciego de un ensayo controlado con placebo (n=202) para el tratamiento de GIST (ver ENSAYOS CLINICOS) o que participaron en un ensayo con control activo (n=375) para el tratamiento del carcinoma de células renales (ver ENSAYOS CLÍNICOS). Los pacientes recibieron una dosis oral inicial de 50 mg diarios conforme al esquema 4/2 en ciclos repetidos.
Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) en pacientes con GIST o carcinoma de células renales fueron fatiga, astenia, fiebre, diarrea, náuseas, mucositis/estomatitis, vómitos, dispepsia, dolores abdominales, constipación, hipertensión, edema periférico, exantema, síndrome mano-pie, decoloración de la piel, piel seca, alteraciones del color del cabello, alteraciones del gusto, cefalea, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, tos, disnea, anorexia y sangrado. Las reacciones adversas potencialmente graves como hepatotoxicidad, disfunción del ventrículo izquierdo, prolongación del intervalo QT, hemorragia, hipertensión disfunción tiroidea y función suprarrenal se tratan en la sección *Advertencias y Precauciones*. A continuación se describen otras reacciones adversas que se presentaron en los estudios de GIST y carcinoma de células renales.
Los ensayos clínicos se realizan en condiciones que difieren ampliamente; por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otras drogas, y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Eventos Adversos en el Estudio A de GIST
La duración media del tratamiento en el estudio ciego fue de dos ciclos para los pacientes con SUTENT (promedio 3,0 en un rango de 1-9) y un ciclo (promedio 1,8 en un rango de 1-6) para los pacientes con placebo, en el momento del análisis intermedio. Se realizaron reducciones de dosis en 23 pacientes (11%) con SUTENT y en ninguno con placebo. Interrupciones de las dosis ocurrieron en 59 pacientes (29%) con SUTENT y 31 pacientes (30%) con placebo. Las tasas de reacciones adversas no fatales emergentes del tratamiento que ocasionaron una discontinuación permanente fueron del 7% y 6% en los grupos de SUTENT y placebo, respectivamente.
La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ambos grupos de estudio fueron de grado 1 ó 2 de gravedad. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 ó 4 se informaron

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

en el 56% versus 51% de los pacientes con SUTENT versus placebo, respectivamente, en la fase de tratamiento doble ciego del estudio. La Tabla 5 compara la incidencia de las reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento (≥10%) en los pacientes que recibieron SUTENT y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con GIST que recibieron SUTENT en la fase de tratamiento doble ciego y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo en el Estudio A*

	GIST			
	SUTENT (n=202)		Placebo (n=102)	
Reacciones Adversas, n (%)	**Todos los grados**	**Grado 3/4**	**Todos los grados**	**Grado 3/4**
Cualquiera		114 (56)		52 (51)
Gastraintestinales				
Diarrea	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
Mucositis/estomatitis	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
Constipación	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)
Cardiovasculares				
Hipertensión	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)
Dermatológicos				
Rash	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)
Decoloración de la piel	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
Síndrome mano-pie	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
Neurológicos				
Alteraciones del gusto	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
Músculo-esqueléticos				
Mialgia/dolor en los miembros	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia[a]	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
Astenia	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), Versión 3,0.
[a] Incluye disminución del apetito.

En la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST, se informó dolor oral diferente de la mucositis/estomatitis en 12 pacientes (6%) con SUTENT versus 3 (3%) con placebo. Se observaron cambios de color del cabello en 15 pacientes (7%) con SUTENT versus 4 (4%) con placebo. Se informó alopecía en 10 pacientes (5%) con SUTENT versus 2 (2%) con placebo.

La Tabla 6 proporciona las anormalidades de laboratorio comunes, emergentes del tratamiento (≥ 10%).

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Tabla 6. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con GIST del Estudio A que recibieron SUTENT o placebo en la fase de tratamiento doble ciego*.

Parámetro de laboratorio, n (%)	GIST			
	SUTENT (n=202)		Placebo (n=102)	
	Todos los grados*	Grado 3/4*[a]	Todos los grados*	Grado 3/4*[b]
Cualquiera		68 (34)		22 (22)
Gastrointestinales				
ASAT / ALAT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)
Lipasa	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)
Fosfatasa alcalina	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)
Amilasa	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)
Bilirrubina Total	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)
Bilirrubina indirecta	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Cardiovasculares				
Disminución de la FEVI	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
Renales / Metabólicos				
Creatinina	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
Disminución de potasio	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
Aumento de sodio	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
Hematológicos				
Neutrófilos	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
Linfocitos	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
Plaquetas	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)
Hemoglobina	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)

FEVI = Fracción de eyección ventricular izquierda
* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), Versión 3,0.
[a] Las anormalidades de laboratorio de grado 4 en pacientes con SUTENT incluyen fosfatasa alcalina (1%), lipasa (2%), creatinina (1%), disminución de potasio (1%), neutrófilos (2%), hemoglobina (2%) y plaquetas (1%).
[b] Las anormalidades de laboratorio de grado 4 en pacientes con placebo incluyen amilasa (1%), lipasa (1%) y hemoglobina (2%).

Luego de un análisis intermedio, se divulgó el ciego del estudio, y a los pacientes que estaban en el grupo de placebo se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento abierto con SUTENT *(ver ENSAYOS CLÍNICOS)*. En los 241 pacientes randomizados al grupo de SUTENT, incluidos 139 que recibieron SUTENT en las fases de tratamiento doble ciego y abierta, la mediana de la duración del tratamiento con SUTENT fue de 6 ciclos (media 8,5; rango 1 - 44). En los 255 pacientes que en última instancia recibieron el tratamiento abierto con SUTENT, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 6 ciclos (media 7,8; rango 1 - 37) desde el momento de la divulgación del ciego. En total, 118 pacientes (46%) debieron interrumpir el tratamiento y 72 pacientes (28%) requirieron una reducción de la dosis. La incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento que causó la discontinuación permanente fue del 20%. Los eventos adversos de grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento que fueron frecuentes en los pacientes tratados con SUTENT en la fase de tratamiento abierto fueron fatiga (10%), hipertensión (8%),

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.S.A.L. FOLIO 63 FECHA DE ENTRADA

astenia (5%), diarrea (5%), síndrome de manos y pies (5%), náuseas (4%), dolor abdominal (3%), anorexia (3%), mucositis (2%), vómitos (2%) e hipotiroidismo (2%).

Reacciones adversas en los estudios de carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve)

La población de pacientes en tratamiento para el estudio de carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (*naïve*) incluyó 735 pacientes; 375 fueron asignados aleatoriamente a SUTENT y 360 a IFN-α. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 - 46,1) con SUTENT y de 4,1 meses (rango: 0,1 - 45,6) con IFN-α. Se produjeron interrupciones de la dosis en 202 pacientes (54%) tratados con SUTENT y en 141 pacientes (39%) tratados con IFN-α. Se produjeron reducciones de la dosis en 194 pacientes (52%) tratados con SUTENT y en 98 pacientes (27%) tratados con IFN-α. Los índices de discontinuación a causa de reacciones adversas fueron 20% para SUTENT y 24% para el IFN-α.
En la Tabla 7 se compara la incidencia de las reacciones adversas frecuentes (≥10%) emergentes del tratamiento en pacientes tratados con SUTENT *versus* pacientes tratados con IFN-α.

Tabla 7. Reacciones adversas informadas en al menos el 10% de los pacientes con carcinoma de células renales tratados con SUTENT o INF-α*

Reacciones Adversas, n (%)	Carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (*naïve*)			
	SUTENT (n=375)		IFN-α (n=360)	
	Todos los grados	Grado 3/4[a]	Todos los grados	Grado 3/4[b]
Cualquiera	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
Constitucionales				
Fatiga	233 (62)	55 (15)	202 (56)	50 (15)
Astenia	96 (26)	42 (11)	81 (22)	21 (6)
Fiebre	84 (22)	3 (1)	134 (37)	1 (<1)
Disminución de peso	60 (16)	1 (<1)	60 (17)	3 (1)
Escalofríos	53 (14)	3 (1)	111 (31)	0 (0)
Dolor de pecho	50 (13)	7 (2)	24 (7)	3 (1)
Gripe como enfermedad	18 (5)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
Gastrointestinales				
Diarrea	246 (66)	37 (10)	76 (21)	1 (<1)
Náuseas	216 (58)	21 (6)	147 (41)	6 (2)
Mucositis/estomatitis	178 (47)	13 (3)	19 (5)	2 (<1)
Vómitos	148 (39)	19 (5)	62 (17)	4 (1)
Dispepsia	128 (34)	8 (2)	16 (4)	0 (0)
Dolor abdominal [c]	113 (30)	20 (5)	42 (12)	5 (1)
Constipación	85 (23)	4 (1)	49 (14)	1 (<1)
Sequedad bucal	50 (13)	0 (0)	27 (7)	1 (<1)
ERGE/esofagitis por reflujo	47 (12)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)
Flatulencias	52 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Dolor oral	54 (14)	2 (<1)	2 (1)	0 (0)
Glosodinia	40 (11)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Hemorroides	38 (10)	0 (0)	6 (2)	0 (0)
Cardiovasculares	127 (34)	50 (13)	13 (4)	1 (<1)
Hipertensión	91 (24)	7 (2)	17 (5)	2 (1)

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.S.A. FOLIO 64 AREA DE INTERPRETACIÓN

Edema periférico	61 (16)	10 (3)	19 (5)	6 (2)
Fracción de eyección disminudia				
Dermatológicas				
Rash	109 (29)	6 (2)	39 (11)	1 (<1)
Síndrome mano-pie	108 (29)	32 (8)	3 (1)	0 (0)
Decoloración de la piel/ piel amarillenta	94 (25)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Piel seca	85 (23)	1 (<1)	26 (7)	0 (0)
Alteraciones del color de cabello	75 (20)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Alopecía	51 (14)	0 (0)	34 (9)	0 (0)
Eritema	46 (12)	2 (<1)	5 (1)	0 (0)
Prurito	44 (12)	1 (<1)	24 (7)	1 (<1)
Neurológicas				
Alteraciones del gusto [d]	178 (47)	1 (<1)	54 (15)	0 (0)
Cefaleas	86 (23)	4 (1)	69 (19)	0 (0)
Mareos	43 (11)	2 (<1)	50 (14)	2 (1)
Musculoesqueléticas				
Dolor de espalda	105 (28)	19 (5)	52 (14)	7 (2)
Artralgias	111 (30)	10 (3)	69 (69)	4 (1)
Dolor en las extremidades/ Molestias en extremidades	150 (40)	19 (5)	107 (30)	7 (2)
Endócrino				
Hipotiroidismo	61 (16)	6 (2)	3 (1)	0 (0)
Respiratorias				
Tos	100 (27)	3 (1)	51 (14)	1 (<1)
Disnea	99 (26)	24 (6)	71 (20)	15 (4)
Nasofaringitis	54 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Dolor orofaríngeo	51 (14)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
Infección del tracto respiratorio superior	43 (11)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia [e]	182 (48)	11 (3)	153 (42)	7 (2)
Hemorragio/sangrado				
Sangrado, todos los sitios	140 (37)	16 (4)[f]	35 (10)	3 (1)
Psiquiátricas				
Insomnio	57 (15)	3 (<1)	37 (10)	0 (0)
Depresión [g]	40 (11)	0 (0)	51 (14)	5 (1)

* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), Versión 3,0.
[a] Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con SUTENT incluyeron dolor de espalda (1%), artralgias (<1%), disnea (<1%), astenia (<1%), fatiga (<1%), dolores en las extremidades (<1%) y exantema (<1%).
[b] Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con IFN- α incluyeron disnea (1%), fatiga (1%), dolor abdominal (<1%) y depresión (<1%).
[c] Incluye dolor en el flanco
[d] Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia
[e] Incluye disminución del apetito

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

65

[f] Incluye un paciente con hemorragia gástrica de grado 5
[g] Incluye estado de ánimo depresivo

Las anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 emergentes del tratamiento se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento (*naïve*), que recibieron SUTENT o IFN-α

Parámetros de Laboratorio, n (%)	Carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (*naïve*)			
	SUTENT (n=375)		IFN-α (n=360)	
	Todos los grados*	Grado 3/4*[a]	Todos los grados*	Grado 3/4*[b]
Gastrointestinales				
ASAT	211 (56)	6 (2)	136 (38)	8 (2)
ALAT	192 (51)	10 (3)	144 (40)	9 (2)
Lipasa	211 (56)	69 (18)	165 (46)	29 (8)
Fosfatasa alcalina	171 (46)	7 (2)	132 (37)	6 (2)
Amilasa	130 (35)	22 (6)	114 (32)	12 (3)
Bilirrubina total	75 (20)	3 (1)	8 (2)	0 (0)
Bilirrubina indirecta	49 (13)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
Renales / Metabólicos				
Creatinina	262 (70)	2 (<1)	183 (51)	1 (<1)
Creatinacinasa	183 (49)	9 (2)	40 (11)	4 (1)
Ácido úrico	173 (46)	54 (14)	119 (33)	29 (8)
Disminución de calcio	156 (42)	4 (1)	145 (40)	4 (1)
Fósforo	116 (31)	22 (6)	87 (24)	23 (6)
Albúmina	106 (28)	4 (1)	72 (20)	0 (0)
Aumento de glucosa	86 (23)	21 (6)	55 (15)	22 (6)
Disminución de sodio	75 (20)	31 (8)	55 (15)	13 (14)
Disminución de glucosa	65 (17)	0 (0)	43 (12)	1 (<1)
Aumento de potasio	61 (16)	13 (3)	61 (17)	15 (4)
Aumento de calcio	50 (13)	2 (<1)	35 (10)	5 (1)
Disminución de potasio	49 (13)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
Aumento de sodio	48 (13)	0 (0)	38 (10)	0 (0)
Hematología				
Neutrófilos	289 (77)	65 (17)	178 (49)	31 (9)
Hemoglobina	298 (79)	29 (8)	250 (69)	18 (5)
Plaquetas	255 (68)	35 (9)	85 (24)	2 (1)
Linfocitos	256 (68)	66 (18)	245 (68)	93 (26)
Leucocitos	293 (78)	29 (8)	202 (56)	8 (2)

* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), Versión 3,0.
[a] Las anormalidades de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con SUTENT incluyeron ácido úrico (14%), lipasa (3%), neutrófilos (2%), linfocitos (2%), hemoglobina (2%), plaquetas (1%), amilasa (1%), ALAT (<1%), creatinacinasa (1%), creatinina (<1%), aumento de glucosa (<1%), disminución de calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento de potasio (<1%) y disminución de sodio (<1%).

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

[b] Las anormalidades de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con IFN-α incluyeron ácido úrico (8%), linfocitos (2%), lipasa (1%), neutrófilos (1%), amilasa (<1%), aumento de calcio (<1%), disminución de glucosa (<1%), incremento de potasio (<1%) y hemoglobina (<1%).

Eventos tromboembólicos venosos
Siete pacientes (3%) con SUTENT y ninguno con placebo en la fase de tratamiento doble ciego del Estudio A de GIST experimentó eventos tromboembólicos venosos; cinco de los siete presentaron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos fueron de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento luego de la primera observación de TVP.
Trece pacientes (3%) que recibieron SUTENT para el tratamiento de carcinoma de células renales , vírgenes de tratamiento (*naïve*) presentaron eventos tromboembólicos venosos. En 7 de esos pacientes (2%) se observó tromboembolismo pulmonar, uno fue de grado 2 y seis fueron de grado 4; y en 6 pacientes (2%) se observó TVP incluyendo tres de grado 3. La administración de SUTENT a un paciente se interrumpió en forma definitiva a causa de embolia pulmonar. La dosis se interrumpió en dos pacientes con embolia pulmonar y en un paciente con trombosis venosa profunda. Entre los pacientes que recibieron IFN-α para el tratamiento de carcinoma de células renales , vírgenes de tratamiento *(naïve)*, se informaron seis (2%) eventos tromboembólicos venosos; un paciente (< 1%) experimentó una TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) presentaron tromboembolismo pulmonar, todos de grado 4.
En el estudio fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo.
No se notificó ningún caso de embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones Adversas).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Se han informado escasos reportes (<1%) de sujetos que presentaron convulsiones y pruebas radiológicas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR). Ninguno de estos sujetos tuvo un resultado fatal respecto del evento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatibles con LEPR, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical deben ser controlados con manejo médico, incluyendo el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporaria de SUTENT, luego de la resolución, el tratamiento puede continuarse a discreción del médico tratante.

Funciones pancreática y hepática
Si los pacientes presentan síntomas de pancreatitis o de insuficiencia hepática, el tratamiento con SUTENT debe ser discontinuado. Se ha observado pancreatitis en 5 pacientes (1%) que recibieron SUTENT por carcinoma de células renales, vírgenes de tratamiento (*naïve*) y en 1 (<1%) de los tratados con IFN-α. Se observó hepatotoxicidad en los pacientes que recibieron SUTENT (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET.

Reacciones adversas del estudio pNet

Tabla 9 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pNET con SUTENT

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Clasificación de órganos	*Frecuencia*	*Reacciones adversas*	*Todos los Grados n (%)*	*Grado 3 n (%)*	*Grado 4 n (%)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
	Frecuente	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APDDERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Clasificación de órganos	*Frecuencia*	*Reacciones adversas*	*Todos los Grados n (%)*	*Grado 3 n (%)*	*Grado 4 n (%)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Erupción	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Piel amarilla	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Alopecia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Artralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
		Cualquier acontecimiento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

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

Se informaron casos de infección grave (con o sin neutropenia), algunos de ellos con un resultado fatal.

Se informaron casos de miopatía y/o rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben tratarse de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Casos de microangiopatía trombótica han sido reportados en pacientes bajo tratamiento con SUTENT. En estos casos se recomienda la suspensión de SUTENT. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante.

Se han reportado casos de hemorragia fatal asociados con trombocitopenia.

Se ha reportado embolismo pulmonar, en algunos casos con desenlace fatal.

Han sido reportados casos de deterioro de la función renal y/o falla renal, en algunos casos con desenlace fatal.

Se reportaron casos de proteinuria y raros casos de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar un análisis de orina basal y monitorear a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de proteinuria o de un empeoramiento de la misma. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de continuar el tratamiento con SUTENT en pacientes que presenten proteinuria moderada o severa. Discontinuar SUTENT en los pacientes que presenten síndrome nefrótico.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Han sido reportados casos de formación de fístula, algunas veces asociados con necrosis de tumores y/o regresión, en algunos casos con descenlace fatal.

SOBREDOSIS
El tratamiento de la sobredosificación de SUTENT debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Se informaron unos pocos casos de sobredosis accidental; estos casos estuvieron asociados con las reacciones adversas correspondientes al perfil de seguridad conocido de SUTENT, o no presentaron reacciones adversas. Se informó un caso de sobredosis intencional en el que se ingirieron 1.500 mg de SUTENT en un intento de suicidio sin que hubiera una reacción adversa.
En los estudios no clínicos, se observó mortalidad luego de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m^2) en ratas. Con esta dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y sufrimiento gastrointestinal. Se observó mortalidad y signos similares de toxicidad con dosis menores cuando se administró durante más tiempo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

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

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

PRESENTACIONES
SUTENT 12,5 mg: envases con 10, 20, 28, 30 y 60 cápsulas.
SUTENT 25 mg: envases con 10, 20, 28, 30 y 60 cápsulas.
SUTENT 50 mg: envases con 10, 20, 28, 30 y 60 cápsulas.

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

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Via Del Commercio, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia.
Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD: 29/Nov/2010

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

VERONICA PAULA SIMUNIC
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.