



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-15318611-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-15318611-APN-DGA#ANMAT 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 DURAS, L-MALATO DE SUNITINIB 12,5 mg – 25 mg – 50 mg; aprobada por Certificado N° 52.933.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUTENT / L-MALATO DE SUNITINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, L-MALATO DE SUNITINIB 12,5 mg – 25 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-39674669-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2019-15318611-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.27 09:22:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.27 09:22:39 -0300'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
SUTENT Cápsulas

Página 1 de 31

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

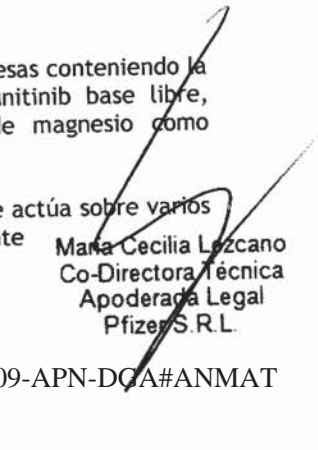
- SUTENT está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo.
- SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

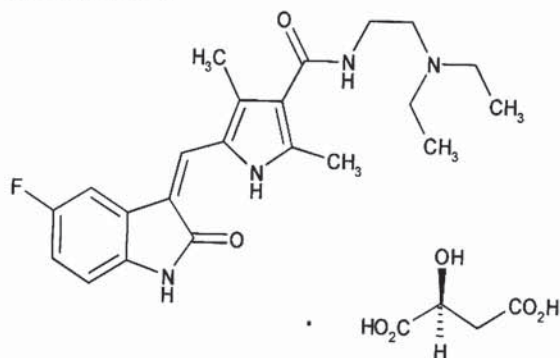
SUTENT, L-malato de sunitinib, de administración oral, es un inhibidor multi-cinasa que actúa sobre varios receptores de la tirosina cinasa. El L-malato de sunitinib se denomina químicamente


Maria Cecilia Lozano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_USPIv23_02Jan2019_v1.0

IF-2019-15747509-APN-DGA#ANMAT

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 $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$ y el peso molecular es 532,6 Daltons. La estructura química del L-malato de sunitinib es:



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

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 (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 bioquímicos. 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.

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 (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: 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 (V_d/F) de sunitinib fue de 2230 L. En el rango de dosis de 25 - 100 mg, el ABC versus tiempo y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente con la dosis.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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 [¹⁴C] 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.

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

Insuficiencia renal: La exposición sistémica al sunitinib luego de una dosis única de SUTENT fue similar en pacientes con deterioro severo de la función renal ($CL_{cr} < 30$ ml/min) 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 ERET en hemodiálisis, comparados con pacientes con función renal normal.

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

ENSAYOS CLÍNICOS

Tumores del estroma gastrointestinal

Estudio 1

El estudio 1 (NCT#00075218) fue un estudio internacional de SUTENT de 2 ramas de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con GIST que habían presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con mesilato de imatinib (imatinib) o que eran intolerantes al imatinib. El objetivo fue comparar el tiempo a la progresión del tumor (sigla en inglés: TTP) en pacientes que estaban recibiendo SUTENT más las mejores medidas de apoyo, versus pacientes que estaban recibiendo placebo, más las mejores medidas de apoyo. Otros objetivos incluyeron sobrevida libre de progresión (sigla en inglés: PFS), tasa de respuesta objetiva (sigla en inglés: ORR), y la sobrevida global (sigla en inglés: OS). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de SUTENT o placebo, vía oral, una vez al día, en un esquema 4/2 hasta la progresión de la enfermedad o retiro del

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

estudio por otra razón. El tratamiento no fue ciego al momento de la progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados inicialmente a la rama placebo se les ofreció luego ser cruzados a un tratamiento abierto con SUTENT, y a los pacientes aleatorizados a SUTENT se les permitió continuar con el tratamiento, de acuerdo a la opinión del investigador.

Al momento del análisis intermedio pre-especificado, la población con intención de tratar (sigla en inglés: ITT) incluyó 312 pacientes. Doscientos siete (207) pacientes fueron aleatorizados a la rama SUTENT, y 105 pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo. Los datos demográficos de los grupos tratados con SUTENT y con placebo fueron comparables con respecto a la edad (69% versus 72% < 65 años para SUTENT versus placebo, respectivamente), el sexo (masculino: 64% versus 61%), la raza (blanca, 88% en 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% versus 46%, ECOG 1: 55% versus 52% y ECOG 2: 1% versus 2%). Los tratamientos previos incluyeron cirugía (94% versus 93%) y radioterapia (8% versus 15%). Los resultados del tratamiento previo con imatinib también fueron comparables entre las ramas e incluyeron intolerancia (4% versus 4%), progresión dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento (17% versus 16%) o progresión después de los 6 meses (78% versus 80%).

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

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

Parámetro de eficacia	Estudio A			
	SUTENT (N = 207)	Placebo (N = 105)	Valor-p (prueba de rango logarítmico)	HR (95% IC)
Tiempo a la progresión ^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)]	6,8 (3,7; 11,1)	0	0,006 ^c	

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


IC: Intervalo de confianza, HR: Proporción de riesgo, RP: Respuesta parcial

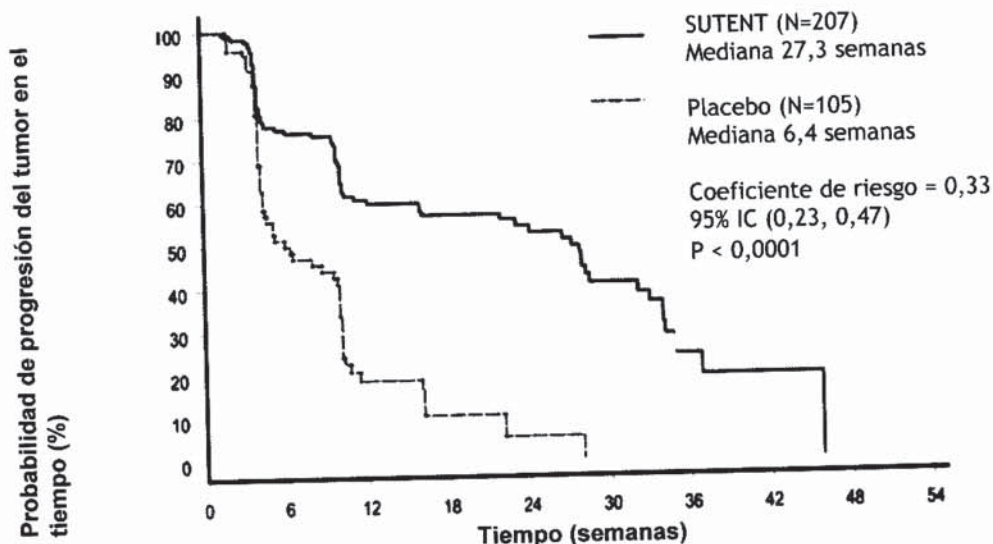
^a Tiempo a partir de la aleatorización hasta la progresión; las muertes previas a la progresión documentada fueron censuradas al momento de la última evaluación radiográfica.

^b Tiempo a partir de la aleatorización 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 1 GIST (Población a ser tratada)


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.



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

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

Estudio 2

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

Carcinoma de células renales

Carcinoma de células renales, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve)

El Estudio 3 (NCT#00083889) fue un estudio multicéntrico internacional y aleatorizado 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 SUTENT versus 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 aleatorizados (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 millones de unidades internacionales (MUI), 3 veces por semana. Los pacientes fueron tratados hasta que la enfermedad progresó o se retiraron del estudio. La población con intención de tratar (ITT) incluyó 750 pacientes; 375 fueron aleatorizados a SUTENT y 375 fueron aleatorizados a IFN- α . Los datos demográficos de los grupos tratados con SUTENT e IFN- α fueron comparables con respecto a la edad (59% versus 67% <65 años para SUTENT versus IFN- α , respectivamente), el sexo (masculino: 71% versus 72%), la raza (blanca, 94% versus 91%; asiática, 2% versus 3%; negra 1% versus 2%; y el resto no informada) y el estado general (escala ECOG 0: 62%

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

versus 61%; ECOG 1, 38% en cada rama y ECOG 2, 0 versus 1%). Los tratamientos anteriores incluyeron nefrectomía (91% versus 89%) y radioterapia (14% en cada rama). La enfermedad metastásica más común presente en la etapa de selección fue la de pulmón (78% versus 80%, respectivamente) seguida por la de ganglios linfáticos (58% versus 53%, respectivamente) y la ósea (30% en cada rama). La mayoría de los pacientes presentaba múltiples (2 o más) sitios metastásicos en la visita basal (80% versus 77%, respectivamente).

Hubo una ventaja estadísticamente significativa de SUTENT sobre IFN- α en el objetivo PFS (ver tabla 2 y figura 2). En los factores de estratificación especificados previamente para lactato dehidrogenasa (LDH) (>1,5 el LSN versus \leq 1,5 el LSN), estado general según la escala ECOG (0 versus 1) y nefrectomía previa (sí versus 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).

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

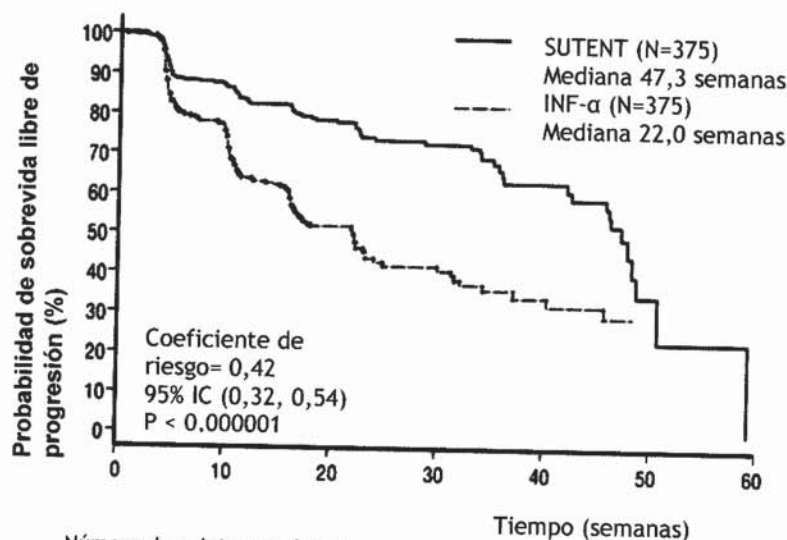
IC: Intervalo de confianza, HR: Proporción de riesgo, N: número de pacientes, IFN- α : interferón alfa, NC: No corresponde

^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		Tiempo (semanas)				
	0	10	20	30	40	50
SUTENT	375	274	173	84	31	3
IFN- α	375	207	84	38	16	0

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IC: Intervalo de confianza, IFN- α : interferón alfa, N: número de pacientes, PFS: sobrevida libre de progresión, RCC: Carcinoma de células renales
En el análisis final de la OS especificado en el protocolo, la mediana de la OS fue de 114,6 semanas en el grupo de SUTENT y de 94,9 semanas en el grupo de 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 2 estudios multicéntricos de rama única. Todos los pacientes que participaron en estos estudios fracasaron con los tratamientos previos basados en citoquinas. En el Estudio 4 (NCT#00077974), el fracaso a las terapias previas con citoquinas se basó en pruebas radiográficas de progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)] o los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante o dentro de los 9 meses de completar un tratamiento con citoquinas (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 5 (NCT#00054886), el fracaso a la terapia previa con citoquinas se definió como progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable relacionada con el tratamiento. El punto final para ambos estudios fue la ORR (Tasa de Respuesta Objetiva). La duración de la respuesta (DR) también fue evaluada.

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

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

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

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

Parámetros de eficacia	Estudio 4 (N = 106)	Estudio 5 (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)]	NR* (42.0, *)	54 ^b (34,3; 70,1)

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

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

^a Evaluación ciega por el laboratorio de radiología central

^b Evaluado por investigadores

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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

Tratamiento adyuvante para Carcinoma de células renales (RCC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a HR basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox

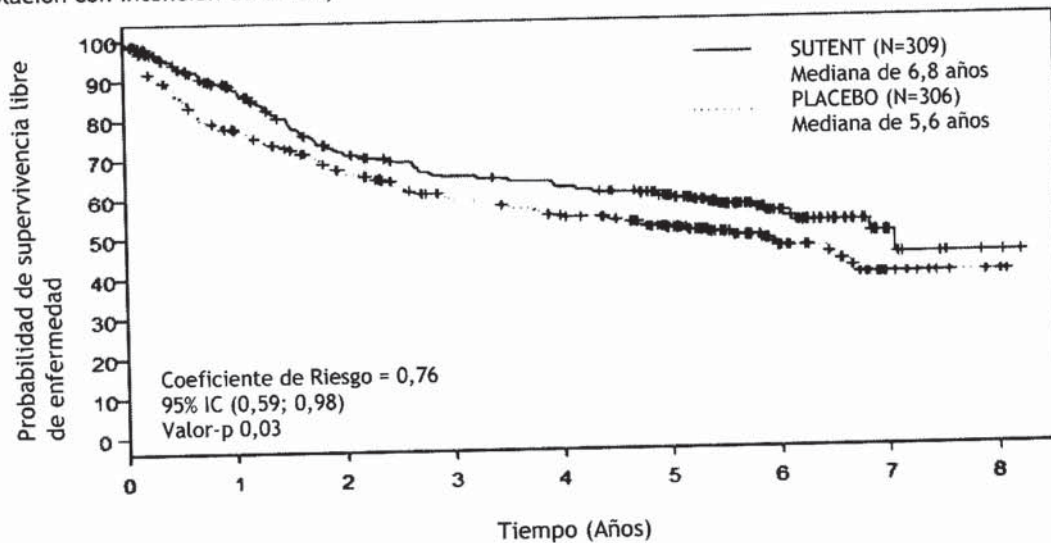
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

^b T3 Intermedio: T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, ECOG PS 0 o T3, N0 o NX, M0, grado 1 de Fuhrman, ECOG PS > 1

^c T3 Alto: T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman > 2, ECOG PS > 1

^d T4/Nodo positivo: T4, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier ECOG PS 0 cualquier T, N1-2, M0, cualquier calificación de Fuhrman, cualquier ECOG PS

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



Número de sujetos en riesgo

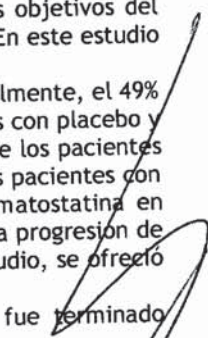
SUTENT	309	225	173	153	144	119	53	10	3
PLACEBO	306	220	181	150	135	102	37	10	2

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

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

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

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


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

prematuramente antes del análisis interino pre-especificado. Esto puede haber llevado a una sobreestimación de la magnitud del efecto sobre la PFS.

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

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

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

Tabla 6 - Resultados de eficacia en pNET del Estudio 6

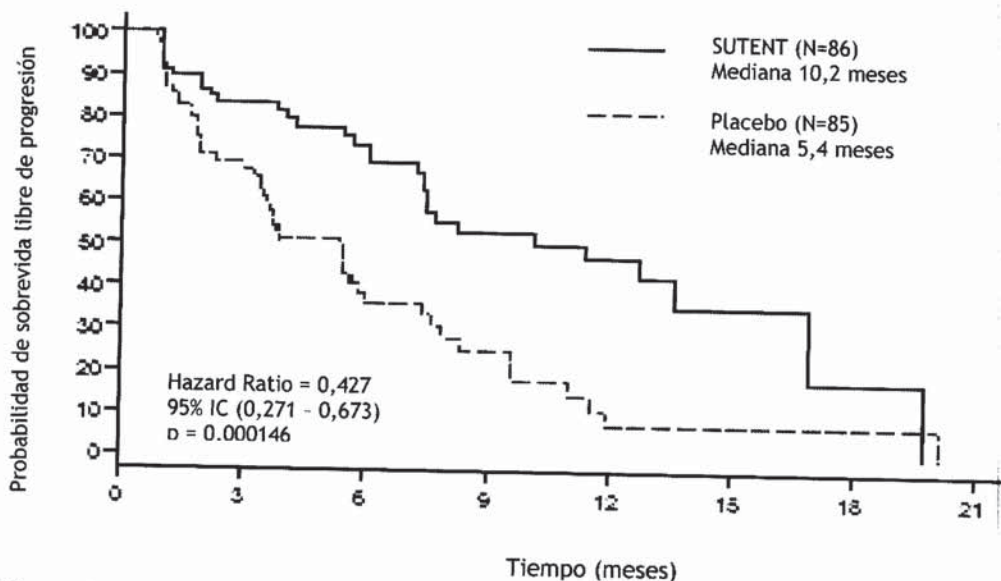
Parámetro de Eficacia	SUTENT (N=86)	Placebo (N=85)	HR (95% IC)	Valor-p
Sobrevida Libre de Progresión [mediana, meses (95% IC)]	10,2 (7,4; 16,9)	5,4 (3,4; 6,0)	0,427 (0,271;0,673)	0,000146 ^a
Tasa de Respuesta Objetiva [% (95% IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

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

^aAnálisis rango-logarítmico a 2-lados no estratificado

^bTest Exacto de Fisher

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



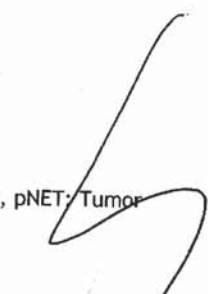
Número de sujetos en riesgo

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

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

TOXICOLOGIA NO CLINICA

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD


 Maria Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de sunitinib en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. Hubo hallazgos positivos similares en ambas especies. En los ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinomas gastroduodenales y/o hiperplasia de la mucosa gástrica, al igual que un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo a dosis de ≥ 25 mg/kg/día luego de la administración de una dosis diaria de sunitinib en estudios de uno o seis meses de duración. No se observaron cambios proliferativos en ratones transgénicos rasH2 a 8 mg/kg/día. De manera similar, en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas, la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguidos por períodos de 7 días sin dosis dio como resultado hallazgos de carcinoma duodenal a dosis más bajas como 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,9 veces el ABC en pacientes a los que se administra DDR de 50 mg/día). A la dosis alta de 3 mg/kg/día (aproximadamente 7,8 veces el ABC en pacientes al DDR de 50 mg/día) la incidencia de tumores duodenales se vio aumentada y estuvo acompañada de hallazgos de hiperplasia de las células de la mucosa gástrica y un aumento en la incidencia de feocromocitoma e hiperplasia de la glándula suprarrenal. Sunitinib no causó daños genéticos cuando fue 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.

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

Además, los efectos en el sistema reproductor femenino fueron identificados en un estudio en monos de dosis orales repetidas de 3 meses de duración (2, 6, 12 mg/kg/día). Los cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) fueron observados con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5,1 veces el ABC 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 el ABC 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).

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de SUTENT para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado (RCC) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas.

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

La dosis recomendada de SUTENT para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.

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.

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.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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

Los *inhibidores potentes de la CYP3A4* tales como el ketoconazol pueden **augmentar** 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 RCC o 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 RCC o 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).

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 severa y se han notificado muertes.

Hepatotoxicidad

SUTENT 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 SUTENT en caso de reacciones adversas hepáticas de grado 3 o 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 severos 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 ALAT o ASAT >2,5 x límite superior normal (LSN) o, en caso de metástasis hepáticas, >5,0 x LSN.

Eventos Cardiovasculares

Discontinuar SUTENT ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Interrumpir SUTENT 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 o por debajo del límite inferior normal, si no se obtiene la fracción de eyección inicial.

En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, 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 SUTENT. También se deben considerar las evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mientras estos pacientes reciben SUTENT.

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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En pacientes tratados con SUTENT (N=7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 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 RCC, 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). Ningún paciente tuvo una disminución de Grado 3-4 en la fracción de eyección. Las fracciones de eyección de tres pacientes en el grupo SUTENT y 2 pacientes en el grupo placebo no regresaron a $\geq 50\%$ o al inicio, en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió SUTENT fue diagnosticado con ICC.

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

Prolongación del intervalo QT y torsión de puntas

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

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 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, pueden producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de sunitinib, y la reducción de la dosis de SUTENT debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Hipertensión

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.

En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 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.

Eventos Hemorrágicos y perforación de vísceras

Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia posterior a la comercialización, siendo algunos de ellos fatales, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales.

En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 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 tratados con SUTENT. 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 SUTENT para RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. SUTENT no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón. La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriales y exámenes físicos.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Microangiopatía trombótica

Ocurrieron con SUTENT en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización; ya sea como monoterapia y en combinación con bevacizumab; microangiopatía trombótica (MAT), que incluye púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico-hemolítico, y que puede provocar insuficiencia renal o dar como resultado un desenlace fatal. Se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado reversión de los efectos de la MAT luego de la discontinuación del tratamiento.

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales. Vigile a los pacientes para observar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. Realice análisis de orina en el momento basal y periódicos durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como se indica clínicamente. Interrumpa la administración de SUTENT y reduzca la dosis durante la presencia de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe SUTENT 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 SUTENT 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 fatales. En caso de que surgieran signos o síntomas de EM, SSJ o NET (p.ej., erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), discontinuar el tratamiento con SUTENT. Si se sospecha de un diagnóstico de SSJ o NET, no debe reiniciarse el tratamiento con SUTENT.

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

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, incluido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, 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.

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

Hipoglucemia

SUTENT 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 RCC avanzado y GIST tratados con SUTENT y en aproximadamente 10% de los pacientes con tumores

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

pNET tratados con SUTENT. En el estudio del tratamiento adyuvante para RCC, ningún paciente experimentó hipoglucemia. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con SUTENT, 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 SUTENT. 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 SUTENT. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar. Considere la odontología preventiva antes del tratamiento con SUTENT. Si es posible, evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con SUTENT, particularmente en pacientes que reciben terapia con bifosfonato por vía intravenosa.

Cicatrización de heridas

Se han reportado casos de trastornos en la cicatrización de heridas durante la terapia con SUTENT. Como medida de precaución, se recomienda la interrupción temporaria del tratamiento con SUTENT en pacientes que deban someterse a procedimientos de cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación al momento de reinicio del tratamiento después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reiniciar la terapia con SUTENT después de una cirugía mayor debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía.

Toxicidad embrio-fetal

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, SUTENT puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de sunitinib a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis resultó en teratogenicidad a aproximadamente 5.5 y 0.3 veces la exposición 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 SUTENT y durante 4 semanas después de la dosis final (consulte Propiedades Farmacodinámicas y Uso en poblaciones especiales).

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 ABC_{0-24} , 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 ABC_{0-24} , respectivamente, luego de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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 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.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

EMBARAZO

Resumen de riesgo

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

En estudios animales de desarrollo y toxicidad reproductiva, la administración oral de sunitinib a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis resultó en teratogenicidad (embrioletalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5.5 y 0.3 veces 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.

El 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 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embrioletalidad a 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg/día).

En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario fetal, se administró sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3; 5 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1; 5; 20 mg/kg/día) durante el período de organogénesis. En ratas, se observó embrioletalidad y malformaciones esqueléticas de las costillas y las vértebras a la dosis de 5 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces 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 ≤ 3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). En conejos, se observó embrioletalidad a 5 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 ≥ 1 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; 3 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas. Las ganancias de peso corporal materno se redujeron durante la gestación y la lactancia a dosis ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). A 3 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 ≤ 1 mg/kg/día.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal
Pfizer S.R.L.

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 SUTENT, aconseje a las mujeres que amamantan no amamantar durante el tratamiento con SUTENT y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Datos**Datos en animales**

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben realizarse a una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con SUTENT.

Anticoncepción**Mujeres**

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

Hombres

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

Fertilidad

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

USO EN PEDIATRÍA

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

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 anomalías 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 o RCC de metastásico 277 pacientes (34%) tenían 65 años de edad o más. En el estudio pNET, 22 pacientes (27%) de los que recibieron

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

SUTENT tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los ancianos.

Entre los 158 pacientes de al menos 65 años que recibieron SUTENT o placebo para RCC, el coeficiente de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad fue de 0,59 (IC del 95%: 0,36; 0,95). Entre los pacientes de 65 años en adelante que recibieron SUTENT o placebo para RCC, 50 pacientes (16%) en el grupo SUTENT experimentaron una reacción adversa de Grado 3-4, en comparación con 15 pacientes (5%) en el grupo placebo.

DETERIORO DE LA FUNCION RENAL

No se requiere ajustar la dosis de inicio cuando se administra SUTENT a pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 50 - 80 mL/min), moderado (CLcr 30 - <50 mL/min), o severo (CLcr <30 mL/min) que no están en diálisis. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Sin embargo, comparado con los pacientes con función renal normal, la exposición a sunitinib es 47% menor en pacientes con ERET en hemodiálisis. Por esta razón, las dosis subsecuentes pueden ser incrementadas gradualmente hasta duplicar la inicial en base a la seguridad y tolerabilidad individual.

DETERIORO DE LA FUNCION HEPÁTICA

No es necesario ajustar la dosis inicial 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 pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Clases A o B de Child-Pugh) resultó similar en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. SUTENT no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). Los estudios en pacientes oncológicos han excluido a pacientes con niveles de ALT o AST > 2,5 x LSN o > 5,0 x LSN a causa de metástasis hepáticas.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Hepatotoxicidad

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

Eventos cardiovasculares

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

Prolongación QT y torsión de puntas

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

Hipertensión

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

Eventos hemorrágicos

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

Trastornos gastrointestinales

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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

Efectos Dermatológicos y Toxicidades

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

Disfunción tiroidea

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

Hipoglucemia

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

Osteonecrosis de la mandíbula

Aconseje a los pacientes que consideren la odontología preventiva antes del tratamiento con SUTENT. Informe a los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT, en particular los que reciben bifosfonatos, que eviten procedimientos dentales invasivos si es posible (ver Advertencias y Precauciones). Si es posible, evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con SUTENT, particularmente en pacientes que reciben terapia con bifosfonato por vía intravenosa.

Medicaciones concomitantes

Aconseje a los pacientes que informen a su médico del consumo de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos dietéticos (ver Interacciones farmacológicas).

Toxicidad embrio-fetal

Aconseje a las mujeres que informen a su médico si están embarazadas o planean quedar embarazadas. Informe a las pacientes sobre el riesgo para el feto y la posible pérdida del embarazo (ver Uso en poblaciones especiales).

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de recibir la última dosis de SUTENT (ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones especiales).

Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 semanas después de recibir la última dosis de SUTENT (ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones especiales).

Lactancia

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

Esterilidad

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Informe a los pacientes que la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con SUTENT (ver Uso en poblaciones especiales y Toxicología no clínica).

Pérdida de dosis

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en otras secciones de ese prospecto.

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

Experiencia en Estudio Clínicos

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

Los datos descriptos en la sección Advertencias y Precauciones, ilustran la exposición a SUTENT (N=7527) en GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante para RCC, y pNET (ver Advertencias y Precauciones). En esta base de datos, Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) fueron fatiga, astenia, diarrea, mucositis/estomatitis, náuseas, disminución del apetito/anorexia, vómitos, dolor abdominal, síndrome mano-pie, hipertensión, sangrado, alteraciones del gusto/disgeusia, dispepsia, y trombocitopenia.

Los datos a continuación reflejan la exposición a SUTENT en 966 pacientes que participaron en la fase de tratamiento doble ciego de un ensayo controlado con placebo (n=202) para el tratamiento de GIST, RCC avanzado (n=375), tratamiento adyuvante para RCC (n=306) y pNET (n=83) (ver ENSAYOS CLINICOS).

Tumor del estroma gastrointestinal

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

La duración media del tratamiento en el estudio ciego fue de 2 ciclos para los pacientes con SUTENT (promedio 3,0 en un rango de 1-9) y un ciclo (promedio 1,8 en un rango de 1-6) para los pacientes con placebo, en el momento del análisis intermedio. 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 o 2 de gravedad. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 se informaron en el 56% versus 51% de los pacientes con SUTENT versus placebo, respectivamente, en la

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

fase de tratamiento doble ciego del estudio. La tabla 7 compara la incidencia de las reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron SUTENT y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo.

Tabla 7. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con GIST que recibieron SUTENT en la fase de tratamiento doble ciego y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo en el Estudio 1*

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

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

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

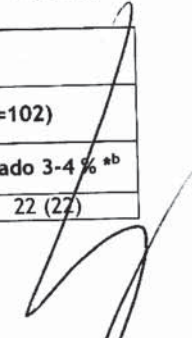
^a Incluye disminución del apetito.

En la fase de tratamiento doble ciego del Estudio 1 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 alopecia en 10 pacientes (5%) con SUTENT versus 2 (2%) con placebo.

La tabla 8 proporciona las anomalías de laboratorio comunes, emergentes del tratamiento ($\geq 10\%$).

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con GIST del Estudio 1 que recibieron SUTENT o placebo en la fase de tratamiento doble ciego*.

Parámetro de laboratorio	GIST			
	SUTENT (N=202)		Placebo (N=102)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 % ^{aa}	Todos los grados* %	Grado 3-4 % ^{ab}
<i>Cualquiera</i>		68 (34)		22 (22)


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Gastrointestinales				
ASAT/ALAT				
Lipasa	39	2	23	1
Fosfatasa alcalina	25	10	17	7
Amilasa	24	4	21	4
Bilirrubina Total	17	5	12	3
Bilirrubina indirecta	16	1	8	0
	10	0	4	0
Cardiovasculares				
Disminución de la FEVI	11	1	3	0
Renales/Metabólicos				
Creatinina	12	1	7	0
Disminución de potasio	12	1	4	0
Aumento de sodio	10	0	4	1
Hematológicos				
Neutrófilos	53	10	4	0
Linfocitos	38	0	16	0
Plaquetas	38	5	4	0
Hemoglobina	26	3	22	2

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

ALT=Alanina aminotransferasa; AST=Aspartato aminotransferasa; GIST=tumor del estroma gastrointestinal; FEVI=Fracción de eyección ventricular izquierda; N=número de pacientes.

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

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

Luego de un análisis intermedio, se divulgó el ciego del estudio, y a los pacientes que estaban en el grupo de placebo se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento abierto con SUTENT (*ver ENSAYOS CLÍNICOS*). En los 241 pacientes aleatorizados al grupo de SUTENT, incluidos 139 que recibieron SUTENT en las fases de tratamiento doble ciego y abierta, la mediana de la duración del tratamiento con SUTENT fue de 6 ciclos (media 8,5; rango 1-44). En los 255 pacientes que en última instancia recibieron el tratamiento abierto con SUTENT, la mediana de la duración del tratamiento 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 o 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%), astenia (5%), diarrea (5%), síndrome de mano-pie (5%), náuseas (4%), dolor abdominal (3%), anorexia (3%), mucositis (2%), vómitos (2%) e hipotiroidismo (2%).

Carcinoma de células renales avanzado

La seguridad de SUTENT se evaluó en el Estudio 3; doble ciego y activo controlado; en el cual los pacientes con RCC metastásico o avanzado, sin tratamiento previo, recibieron 50 mg por día de SUTENT en un esquema 4/2 (n=375) o 9 millones de unidades internacionales (UI) de IFN- α (n=360). La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 - 46,1) con SUTENT y de 4,1 meses (rango: 0,1 - 45,6) con 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 . La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ambos brazos del estudio fueron de severidad de grado 1 o 2. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 fueron reportadas en 77% vs 55% de los pacientes tratados con SUTENT versus pacientes tratados con IFN- α , respectivamente. En la tabla 9 se compara la incidencia de las reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$) emergentes del tratamiento en pacientes tratados con SUTENT versus pacientes tratados con IFN- α .

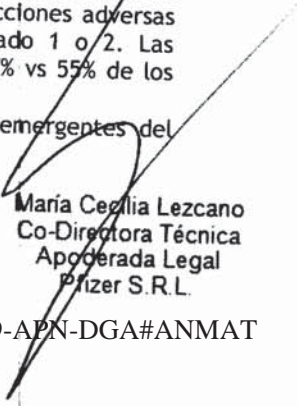

 Maria Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en al menos el 10% de los pacientes con RCC tratados con SUTENT o INF- α *

Reacciones Adversas	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento (<i>naïve</i>)			
	SUTENT (N=375)		INF- α (N=360)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 % ^a	Todos los grados %	Grado 3/4 % ^b
<i>Cualquier Reacción Adversa</i>	99	77	99	55
<i>Constitucionales</i>				
Fatiga	62	15	56	15
Astenia	26	11	22	6
Fiebre	22	1	37	<1
Disminución de peso	16	<1	17	1
Escalofríos	14	1	31	0
Dolor de pecho	13	2	7	1
Enfermedad tipo influenza	5	0	15	<1
<i>Gastrointestinales</i>				
Diarrea	66	10	21	<1
Náuseas	58	6	41	2
Mucositis/estomatitis	47	3	5	<1
Vómitos	39	5	17	1
Dispepsia	34	2	4	0
Dolor abdominal ^c	30	5	12	1
Constipación	23	1	14	<1
Sequedad bucal	13	0	7	<1
ERGE/esofagitis por reflujo	12	<1	1	0
Flatulencias	14	0	2	0
Dolor oral	14	<1	1	0
Glosodinia	11	0	1	0
Hemorroides	10	0	2	0
<i>Cardiovasculares</i>				
Hipertensión	34	13	4	<1
Edema periférico	24	2	5	1
Fracción de eyección disminuida	16	3	5	2
<i>Dermatológicas</i>				
Erupción	29	2	11	<1
Síndrome mano-pie	29	8	1	0
Decoloración de la piel/piel amarillenta	25	<1	0	0
Piel seca	23	<1	7	0
Alteraciones del color de cabello	20	0	<1	0
Alopecia	14	0	9	0
Eritema	12	<1	1	0
Prurito	12	<1	7	<1
<i>Neurológicas</i>				
Alteraciones del gusto ^d	47	<1	15	0
Cefalea	23	1	19	0
Mareos	11	<1	14	1
<i>Musculoesqueléticas</i>				
Dolor de espalda	28	5	14	2
Artralgias	30	3	69	1
Dolor en las extremidades/Molestias en extremidades	40	5	30	2
<i>Endócrinas</i>				
Hipotiroidismo	16	2	1	0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Reacciones Adversas	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento (<i>naïve</i>)			
	SUTENT (N=375)		IFN- α (N=360)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 % ^a	Todos los grados %	Grado 3/4 % ^b
Respiratorias				
Tos				
Disnea	27	1	14	<1
Nasofaringitis	26	6	20	4
Dolor orofaríngeo	14	0	2	0
Infección del tracto respiratorio superior	14	<1	2	0
	11	<1	2	0
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia ^e	48	3	42	2
Hemorragia/sangrado				
Sangrado, todos los sitios	37	4 ^f	10	1
Psiquiátricas				
Insomnio	15	<1	10	0
Depresión ^g	11	0	14	1

^a Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0.

IFN=Interferón - α ; N=número de pacientes; RCC=Carcinoma de células renales.

^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


^f Incluye un paciente con hemorragia gástrica de grado 5

^g Incluye estado de ánimo depresivo

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

Tabla 10. 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	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento (<i>naïve</i>)			
	SUTENT (n=375)		IFN- α (n=360)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 %**	Todos los grados* %	Grado 3-4% **
Gastrointestinales				
AST	56	2	38	2
ALT	51	3	40	2
Lipasa	56	18	46	8
Fosfatasa alcalina	46	2	37	2
Amilasa	35	6	32	3
Bilirrubina total	20	1	2	0
Bilirrubina indirecta	13	1	1	0
Renales / Metabólicas				


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Parámetros de Laboratorio	RCC, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve)			
	SUTENT (n=375)		IFN- α (n=360)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 % ^{aa}	Todos los grados* %	Grado 3-4% ^{ab}
Creatinina	70	<1	51	<1
Creatincinasa	49	2	11	1
Ácido úrico	46	14	33	8
Disminución de calcio	42	1	40	1
Fósforo	31	6	24	6
Albúmina	28	1	20	0
Aumento de glucosa	23	6	15	6
Disminución de sodio	20	8	15	14
Disminución de glucosa	17	0	12 17	<1
Aumento de potasio	16	3	10	4
Aumento de calcio	13	<1	2	1
Disminución de potasio	13	1	10	<1
Aumento de sodio	13	0		0
Hematología				
Neutrófilos	77	17	49	9
Hemoglobina	79	8	69	5
Plaquetas	68	9	24	1
Linfocitos	68	18	68	26
Leucocitos	78	8	56	2

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

ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; IFN=interferón - α ; N=número de pacientes
^a Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con SUTENT incluyeron ácido úrico (14%), lipasa (3%), neutrófilos (2%), linfocitos (2%), hemoglobina (2%), plaquetas (1%), amilasa (1%), ALAT (<1%), creatincinasa (<1%), creatinina (<1%), aumento de glucosa (<1%), disminución de calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento de potasio (<1%) y disminución de sodio (<1%).

^b Las anomalías 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%).

Seguridad a largo plazo en RCC

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

Tratamiento adyuvante para RCC

La seguridad de SUTENT se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; S-TRAC; en el que los pacientes que se habían sometido a una nefrectomía por RCC recibieron SUTENT 50 mg al día (n=306) en el esquema 4/2 o placebo (n=304). La duración media del tratamiento fue 12,4 meses (rango: 0,13-14,9) para SUTENT y 12,4 meses (rango: 0,03-13,7) para placebo. La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 28% de los pacientes con SUTENT y el 6% con placebo. Las reacciones adversas que culminaron en la interrupción permanente del tratamiento en >2% de los pacientes incluyen, síndrome mano-pie y fatiga/astenia. Se produjeron interrupciones o retrasos en la dosis en 166 (54%) y 84 (28%) pacientes en SUTENT y placebo, respectivamente. Ciento cuarenta pacientes (45.8%) de los 306 pacientes en el grupo SUTENT y 15 pacientes (5%) de los 304 pacientes en el grupo placebo, tuvieron reducciones de la dosis.

La tabla 11 compara la incidencia común ($\geq 10\%$), de las reacciones adversas emergentes del tratamiento, para pacientes que recibieron SUTENT vs placebo

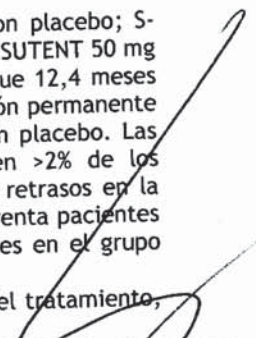

 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en S-TRAC comúnmente en $\geq 10\%$ de los pacientes con RCC que recibieron SUTENT, que los que recibieron placebo

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

* Criterios comunes de terminología en Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0.
N=número de pacientes; RCC=carcinoma de células renales.

^a Incluye edema localizado, edema facial, edema de párpado, edema periorbitario, hinchazón facial y edema ocular.

^b Incluye inflamación de la mucosa, estomatitis aftosa, ulceración de la boca, ulceración de la lengua, dolor orofaríngeo y dolor oral.

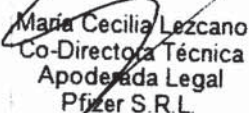
^c Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^d Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión arterial diastólica y crisis hipertensiva.

^e Incluye dermatitis, dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

^f Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.

^g Incluye epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemoptisis, hemorragia anal, hemorragia gastrointestinal superior, hematuria.


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.


Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes que recibieron SUTENT incluyeron síndrome mano-pie (1%), fatiga (<1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y fiebre (<1%). Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes con placebo incluyeron astenia (<1%) e hipertensión (<1%). Las anomalías de laboratorio de Grado 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes que recibieron SUTENT incluyen neutropenia (13%), trombocitopenia (5%), leucopenia (3%), linfopenia (3%), elevación de alanina aminotransferasa (2%), elevación de aspartato aminotransferasa (2%), hiperglucemia (2%) e hiperpotasemia (2%).

Tumor Neuroendócrino Pancreático Avanzado (pNET)

La seguridad de SUTENT se evaluó en el Estudio 6, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, en el cual los pacientes con pNET progresivo, recibieron SUTENT 37,5 mg por día con dosis continua (n=83) o placebo (n=82). La mediana de número de días de tratamiento fue 139 días (rango 13-532) para los pacientes con SUTENT y 113 días (rango 1-614) para los pacientes con placebo. Diecinueve pacientes (23%) con SUTENT y 4 pacientes (5%) con placebo estuvieron en el estudio por un tiempo >1 año. La interrupción de la dosis ocurrió en 25 pacientes (30%) con SUTENT y 10 pacientes (12%) con placebo. Se produjo reducción de la dosis en 26 pacientes (31%) con SUTENT y en 9 pacientes (11%) con placebo. La tasa de discontinuación por reacciones adversas fue 22% para SUTENT y 17% para placebo. La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ambos grupos del estudio fueron de grado 1 o 2 de severidad. Se reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en 54% de los pacientes con SUTENT versus 50% de los pacientes con placebo. La tabla 12 compara la incidencia de reacciones adversas emergentes comunes de tratamientos ($\geq 10\%$) para pacientes que recibieron SUTENT y que fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron SUTENT que en los pacientes con placebo.

Tabla 12. Reacciones adversas reportadas en el estudio 6 de pNET en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron SUTENT y más comúnmente que en los pacientes que recibieron placebo.

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


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Reacciones Adversas	pNET			
	SUTENT (N=83)		Placebo (N=82)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 % ^a	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<i>Musculoesqueléticas</i> Artralgias	15	0	6	0
<i>Psiquiátricas</i> Insomnio	18	0	12	0
<i>Hemorragia / Sangrado</i> Eventos hemorrágicos ^d Epistaxis	22 21	0 1	10 5	4 0

Criterios comunes de terminología en eventos adversos (CTCAE), versión 3.0
N=número de pacientes; pNET=tumor neuroendocrino pancreático

^aReacciones adversas grado 4 en pacientes con SUTENT incluyendo fatiga (1%)

^bIncluye estomatitis aftosa, dolor gingival, gingivitis, glositis, glosodinia, ulceraciones orales, malestar oral, dolor oral, ulceraciones linguales, sequedad de mucosas, inflamación de mucosas y boca seca.

^cIncluye malestar abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.

^dIncluye hematemesis, hematoquecia, hematoma, hemoptisis, hemorragia, melena y metrorragia.

En la tabla 13 se resumen las anomalías de laboratorio comunes ($\geq 10\%$) emergentes del tratamiento

Tabla 13. Anomalías de laboratorio reportadas en el estudio 6 de pNET en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron SUTENT

Parámetros de Laboratorio	pNET					
	SUTENT			Placebo		
	N	Todos los grados % ^a	Grado 3-4 % ^{a*}	N	Todos los grados % ^a	Grado 3-4 % ^{a*}
<i>Gastrointestinales</i>						
Aumento de AST	82	72	5	80	70	3
Aumento de ALT	82	61	4	80	55	3
Aumento de fosfatasa alcalina	82	63	10	80	70	11
Aumento de bilirrubina total	74	37	1	74	28	4
Aumento de amilasa	75	20	4	72	10	1
Aumento de lipasa		17	5		11	4
<i>Renales / Metabólicas</i>						
Aumento de glucosa	82	71	12	80	78	18
Disminución de albúmina	81	41	1	79	37	1
Disminución de fósforo	81	36	7	77	22	5
Disminución de calcio	82	34	0	80	19	0
Disminución de sodio	82	29	2	80	34	3
Aumento de creatinina	82	27	5	80	28	5
Disminución de glucosa	82	22	2	80	15	4
Disminución de potasio	82	21	4	80	14	0
Disminución de magnesio	52	19	0	39	10	0
Aumento de potasio	82	18	1	80	11	1
<i>Hematología</i>						
Disminución de neutrófilos	82	71	16	80	16	0
Disminución de hemoglobina	82	65	0	80	55	1
Disminución de plaquetas	82	60	5	80	15	0
Disminución de linfocitos	82	56	7	80	35	4

Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE), versión 3.0

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

^aAnormalidades de laboratorio grado 4 en pacientes con SUTENT incluyendo creatinina (4%), lipasa (4%), disminución de la glucosa (2%), aumento de la glucosa (2%), neutrófilos (2%), ALT (1%), AST (1%), plaquetas (1%), aumento de potasio (1%) y bilirrubina total (1%).

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

^bAnormalidades de laboratorio grado 4 en pacientes con placebo incluyendo creatinina (3%), fosfatasa alcalina (1%), aumento de glucosa (1%) y lipasa (1%)

Eventos tromboembólicos venosos

En pacientes tratados con SUTENT (N=7227, para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante para RCC y pNET; 3,5% de los pacientes experimentó un evento tromboembólico venoso; 2,2% de Grado 3-4

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Ha habido casos informados (<1%), algunos fatales, de pacientes que presentaron convulsiones y pruebas radiológicas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR). 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

Se ha observado pancreatitis en 5 pacientes (1%) que recibieron SUTENT por carcinoma de células renales vírgenes de tratamiento (*naïve*), en comparación con 1 paciente (<1%) tratado con IFN- α . En un ensayo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para RCC, 1 paciente (<1%) con SUTENT y ninguno con placebo experimentó pancreatitis. Se observó pancreatitis en 1 paciente (1%) que recibió SUTENT para pNET y 1 (1%) paciente que recibió placebo.

Experiencia posterior a la comercialización

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: hemorragia asociada con trombocitopenia*. Se recomienda la suspensión de SUTENT. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante.

Trastornos gastrointestinales: esofagitis

Trastornos hepato biliares: colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: formación de fístulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión*, miopatía y/o rabdmiólisis con o sin falla renal aguda*. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica médica estándar.

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

Trastornos respiratorios: embolismo pulmonar*, efusión pleural*.

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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
SUTENT Cápsulas

Página 30 de 31

Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos arteriales*: Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral.

* Incluidos algunos casos fatales

SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosificación de SUTENT debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Se informaron casos de sobredosis accidental; estos casos estuvieron asociados con las reacciones adversas correspondientes al perfil de seguridad conocido de SUTENT, o no presentaron reacciones adversas. 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/m²) en ratas. Con esta dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y sufrimiento gastrointestinal. Se observó mortalidad y signos similares de toxicidad con dosis menores cuando se administró durante más tiempo.

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

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

CONSERVACIÓN

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

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

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

PRESENTACIONES

SUTENT 12,5 mg: envase con 28 cápsulas.

SUTENT 25 mg: envase con 28 cápsulas.

SUTENT 50 mg: envase con 28 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, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

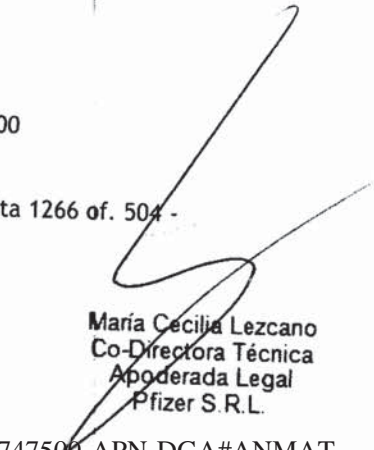
Fecha última revisión: .../.../...
LID: 02/Enero/2019

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

En Uruguay:

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

LLD_Arg_USPIv23_02Jan2019_v1.0


María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-15747509-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
SUTENT Cápsulas

Página 31 de 31

En Paraguay:

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

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

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

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

Sutent 12,5 mg: Certificado de Reg. Sanitario N° 18235-01-EF

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


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

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

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

LLD_Arg_USPIv23_02Jan2019_v1.0

IF-2019-15747509-APN-DGA#ANMAT



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Página 190 de 292



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-15318611- PFIZER - Prospectos - Certificado N°52933

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 15:59:29 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 15:59:32 -03'00'