

DISPOSICIÓN N° 11102



BUENOS AIRES, 11 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000388-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11102

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11102

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SUNITIB y nombre/s, genérico/s SUNITINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 23/08/2016 14:43:11, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 23/08/2016 14:43:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/08/2016 15:36:24 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 11102



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000388-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el paciente

SUNITIB

SUNITINIB (como sal L-malato) 12,5 mg, 25 mg y 50 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSUELTA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE SUNITIB CÁPSULAS?

Cada cápsula de 12,5 mg contiene Sunitinib 12,5 mg como ingrediente activo, Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 4 color blanco (Dióxido de titanio, Gelatina c.s.p.) como ingredientes inactivos.

Cada cápsula de 25,0 mg contiene Sunitinib 25,0 mg como ingrediente activo, Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 2 color Naranja (Azul Brillante, Amarillo N° 6, Rojo N° 28, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.) como ingredientes inactivos.

Cada cápsula de 50,0 mg contiene Sunitinib 50,0 mg como ingrediente activo, Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de



gelatina N° 1 color Marfil (Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.) como ingredientes inactivos.

¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA SUNITIB CÁPSULAS?

SUNITIB cápsulas de 12,5 mg, 25,0 mg y 50,0 mg contienen sunitinib como ingrediente activo.

El sunitinib pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la cinasa. Actúa al bloquear la acción de la proteína anormal que favorece la multiplicación de las células cancerosas. Esto ayuda a detener o hacer más lenta la propagación de las células cancerosas, y podría contribuir a la reducción de los tumores.

El sunitinib se usa para tratar los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés; un tipo de tumor que crece en el estómago, el intestino o el esófago (el conducto que comunica la garganta con el estómago) en las personas cuyos tumores no respondieron a la terapia con imatinib o en aquéllas que no pueden tomar imatinib. El sunitinib también se usa para tratar el carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés; un tipo de cáncer que empieza en las células de los riñones). Sunitinib también se usa para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET, un tipo de tumor que se origina en ciertas células del páncreas) en pacientes con tumores que se han agravado y no pueden ser tratados con cirugía.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN UTILIZAR SUNITIB CÁPSULAS?

Usted no debe recibir SUNITIB cápsulas si:

- Usted es alérgico al L-Malato de Sunitinib y/o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe a su médico:

- Si es alérgico al sunitinib, al manitol cualquier otro ingrediente de las cápsulas



- Qué medicamentos, con y sin receta, y suplementos dietarios está tomando o piensa tomar. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle muy de cerca.
- Qué productos a base de hierbas está tomando, sobre todo la hierba de San Juan. Probablemente su médico le diga que no tome la hierba de San Juan mientras esté en tratamiento con SUNITIB.
- Si tiene o ha tenido algún problema de sangrado; angina (dolor en el pecho); latidos cardíacos lentos, rápidos o irregulares; un ataque al corazón; una cirugía de derivación (bypass) cardíaca; insuficiencia cardíaca; presión arterial alta; embolia pulmonar (PE, por sus siglas en inglés; un coágulo de sangre en los pulmones); convulsiones; un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés, o miniaccidente cerebrovascular); o alguna enfermedad del corazón, de los riñones, o de la tiroides.
- Si está embarazada, podría estarlo o piensa embarazarse. No debe quedar embarazada mientras esté tomando SUNITIB. Si queda embarazada mientras toma SUNITIB, llame a su médico. El sunitinib puede causarle daños al feto.
- Si está dando el pecho. No debe dar el pecho mientras esté tomando sunitinib.
- Si le van a hacer una cirugía, incluyendo una cirugía dental, dígame al médico o al dentista que está tomando sunitinib.

Tenga presente que el sunitinib puede ponerle la piel amarillenta, y hacer que el pelo se aclare y pierda color. Al parecer, eso se debe al color amarillo del medicamento y no causa daños ni dolor.

Tenga presente que el sunitinib puede elevar la presión arterial. Mientras esté tomando SUNITIB, debe medirse periódicamente la presión arterial.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No obstante, si ya casi es hora de la dosis siguiente, salte la que olvidó y continúe con su horario de



medicación normal. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó. Avísele a su médico que olvidó tomar una dosis.

Puede observarse despigmentación del cabello o la piel durante el tratamiento con SUNITIB. Otros posibles efectos cutáneos pueden incluir sequedad de piel, engrosamiento o agrietamiento cutáneo, aparición de vesículas o exantema en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Trastornos gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos gastrointestinales más comunes informados en los pacientes que recibieron sunitinib. El cuidado de apoyo de los eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación antiemética o antidiarreica.

Otros eventos adversos comúnmente reportados incluyeron fatiga, presión sanguínea elevada, sangrado, hinchazón, dolor/irritación bucal y trastornos del gusto.

Uso de otros medicamentos con SUNITIB cápsulas

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

En especial, informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos: ciertos antibióticos, como claritromicina, eritromicina, rifampina, rifabutina, rifapentina, telitromicina, anticoagulantes ('diluyentes de la sangre') como warfarina; antimicóticos, como itraconazol, ketoconazol y voriconazol; bevacizumab, ciertos bloqueadores de los canales de calcio, como diltiazem y verapamilo; cimetidina; dexametasona ciertos medicamentos contra la depresión, como fluvoxamina y nefazodona; ciertos medicamentos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; medicamentos contra los latidos cardíacos irregulares, como amiodarona, disopiramida, dofetilida, procainamida, quinidina y sotalol; ciertos medicamentos contra las convulsiones, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína; y la pioglitazona.

Hay otros medicamentos que pueden interactuar con el sunitinib, así que no olvide decirle a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluso los que no aparecen en esta lista. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle estrechamente por si presentara efectos secundarios.



Dígale a su médico qué productos a base de hierbas está tomando, sobre todo la hierba de San Juan. Probablemente su médico le diga que no tome la hierba de San Juan mientras esté en tratamiento con sunitinib.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o en período de lactancia consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Deberá evitarse el uso de SUNITIB cápsulas durante el embarazo.

Tomando SUNITIB cápsulas con comida y bebida

No coma pomelo ni beba jugo de éste mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, SUNITIB cápsulas puede causarle efectos no deseados, aunque no todas las personas los sufran.

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

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



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

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

Infecciones e infestaciones

- *Ocasionales:* Infecciones víricas, infecciones respiratorias, abscesos, infecciones por hongos, infección del tracto urinario, infecciones cutáneas, sepsis.
- *Raras:* Fascitis necrotizante, Infecciones bacterianas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- *Frecuentes:* Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia.
- *Ocasionales:* Linfopenia.
- *Raras:* Pancitopenia, Microangiopatía trombótica

Trastornos del sistema inmunológico:

- *Raras:* Hipersensibilidad, Angioedema.

Trastornos endocrinos

- *Frecuentes:* Hipotiroidismo
- *Raras:* Hipertiroidismo, Tiroiditis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- *Frecuentes:* Disminución del apetito
- *Ocasionales:* Deshidratación, hipoglucemia
- *Raras:* Síndrome de lisis tumoral

Trastornos psiquiátricos:

- *Frecuentes:* Insomnio.



- *Ocasionales:* Depresión

Trastornos del sistema nervioso:

- *Frecuentes:* Mareo, cefalea, alteración del gusto
- *Ocasionales:* Neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, hiperestesia
- *Raras:* Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Trastornos oculares:

- *Ocasionales:* Edema periorbital, edema del párpado, aumento del lagrimeo

Trastornos cardíacos:

- *Ocasionales:* Disminución de la fracción de eyección
- *Raras:* Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, derrame pericárdico, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, Insuficiencia ventricular izquierda, torsade de pointes

Trastornos vasculares:

- *Frecuentes:* Hipertensión
- *Ocasionales:* Trombosis venosa profunda, sofocos, rubefacción
- *Raras:* Hemorragia tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- *Frecuentes:* Disnea, epistaxis, tos
- *Ocasionales:* Embolismo pulmonar, derrame pleural, hemoptisis, disnea de esfuerzo, dolor orofaríngeo, congestión nasal, sequedad nasal
- *Raras:* Hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

- *Frecuentes:* Estomatitis, dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas, estreñimiento



- *Ocasionales:* Enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia, hemorragia gastrointestinal, esofagitis, distensión abdominal, molestia abdominal, hemorragia rectal, sangrado gingival, ulceración de la boca, proctalgia, queilitis, hemorroides, glosodinia, dolor bucal, sequedad de boca, flatulencia, molestias orales, eructos.
- *Raras:* Perforación gastrointestinal, pancreatitis, fistula anal,

Trastornos hepatobiliares:

- *Frecuentes:* Insuficiencia hepática, colecistitis, función hepática anormal
- *Raras:* Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- *Frecuentes:* Cambio de color de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, cambio de coloración del pelo, sequedad de piel
- *Ocasionales:* Exfoliación de la piel, reacción cutánea, eczema, ampollas, eritema, alopecia, acné, prurito, hiperpigmentación de la piel, lesión de la piel, hiperqueratosis, dermatitis, trastornos en las uñas
- *Raras:* Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pioderma gangrenoso, necrolisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- *Frecuentes:* Dolor en las extremidades, artralgia, dolor de espalda
- *Ocasionales:* Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular
- *Raras:* Osteonecrosis mandibular, fistula, Rabdomiolisis, miopatía

Trastornos renales y urinarios:

- *Ocasionales:* Fallo renal, insuficiencia renal aguda, cromaturia, proteinuria
- *Raras:* Hemorragia del tracto urinario, Síndrome nefrótico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:



- *Frecuentes:* Inflamación de las mucosas, fatiga, edema, pirexia
- *Ocasionales:* Dolor torácico, dolor, enfermedad similar a la influenza, escalofríos
- *Raras:* Alteración en la cicatrización

Exploraciones complementarias:

- *Ocasionales:* Disminución del peso, disminución del recuento de glóbulos blancos, lipasa elevada, recuento disminuido de plaquetas, disminución de la hemoglobina, amilasa elevada, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la presión sanguínea, aumento del ácido úrico en sangre.
- *Raras:* Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada, Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APRECIA CUALQUIER EFECTO ADVERSO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MÉDICO.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Su médico le indicará cómo usar este medicamento. Como posología media de orientación se aconseja:

Para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado, la dosis recomendada de SUNITIB 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.

SUNITIB puede ser ingerido con o sin alimentos (nunca con jugo de pomelo).

Si se pierde una dosis, el paciente no debe recibir una dosis adicional. El paciente debe recibir la dosis usual prescrita el día siguiente.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUNITIB es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Su médico puede considerar necesario interrumpir la administración según su seguridad y tolerancia al medicamento.



En el caso de GIST y CCRM se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a su seguridad y su tolerancia individual. La dosis diaria no debe exceder de 75mg ni estar por debajo de 25mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a su seguridad y su tolerancia individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Su médico podrá modificarle la dosis si usted se encuentra tomando otros medicamentos como inductores o inhibidores de la enzima CYP3A4.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

El tratamiento de la sobredosificación de SUNITIB consiste en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de sunitinib. Si fuera pertinente, su médico podrá provocarle el vómito o realizarle un lavado gástrico para eliminar la droga no absorbida. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

En caso de sobredosis accidental contactarse con un Centro de Intoxicaciones o el Hospital más cercano.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": (011) 4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: (011) 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

FORMA DE CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original entre 15 – 30° C.



PRESENTACIONES:

SUNITIB 12,5 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

SUNITIB 25 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

SUNITIB 50 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:.....

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomienda a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Lugar de Elaboración y Acondicionamiento primario: ECZANE PHARMA S.A.
– Laprida 43 – Buenos Aires – República Argentina.

Fecha de última revisión:/...../.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

SEIN Gustavo Omar

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



Proyecto de Prospecto

SUNITIB

SUNITINIB (como sal L-malato) 12,5 mg, 25 mg y 50 mg

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada cápsula de SUNITIB 12,5 mg contiene: Sunitinib (como sal L-malato) 12,5 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 4 color blanco (Dióxido de titanio, Gelatina c.s.p.).

Cada cápsula de SUNITIB 25 mg contiene: Sunitinib (como sal L-malato) 25 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 2 color Naranja (Azul Brillante, Amarillo N° 6, Rojo N° 28, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.)

Cada cápsula de SUNITIB 50 mg contiene: Sunitinib (como sal L-malato) 50 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Manitol, Povidona, Estearato de magnesio y Cápsula de gelatina N° 1 color Marfil (Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE04.

INDICACIONES

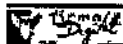
SUNITIB está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia al mismo.

SUNITIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (sigla en inglés: MRCC).

SUNITIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

La experiencia con sunitinib como tratamiento en primera línea es limitada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS





Acción Farmacológica:

El L-Malato de Sunitinib 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. Sunitinib se 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.

Farmacocinética:

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

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (T_{max}) luego de la administración oral. Las comidas no producen efectos sobre la biodisponibilidad de sunitinib. Sunitinib puede ingerirse con o sin alimentos.

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

El volumen aparente de distribución (V_d/F) de sunitinib fue de 2230 L. En el rango de dosis de 25 – 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) versus tiempo y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente con la dosis.

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

Eliminación: La principal vía de eliminación es a través de las heces. En un estudio de equilibrio de masa realizado con sunitinib [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 metastásico 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 SUNITINIB o de su metabolito activo principal.

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología será establecida según criterio médico. Como posología media de orientación se aconseja:



Para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado, la dosis recomendada de SUNITIB 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.

SUNITIB 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 prescrita el día siguiente.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUNITIB es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Modificación de la dosis

En el caso de GIST y CCRM se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerancia individual. La dosis diaria no debe exceder de 75mg ni estar por debajo de 25mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Los *inhibidores potentes de la CYP3A4* tales como el ketoconazol pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUNITIB hasta un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y MRCC o 25 mg diarios en pNET, si SUNITIB 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 deberá considerar un incremento de la dosis de SUNITIB a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST y MRCC o 62,5 mg diarios en pNET, si SUNITIB 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).

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia Hepática: No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra Sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El Sunitinib y su metabolito primario son metabolizados principalmente por el



hígado. La exposición sistémica después de la administración de una única dosis de Sunitinib en sujetos con deterioro hepático leve o moderado (Clases A o B de Child-Pugh) resultó similar en comparación con la exposición en sujetos con función hepática normal. El Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). Los estudios en pacientes oncológicos han excluido a pacientes con niveles de ALAT o ASAT > 2,5 LSN o > 5,0 LSN a causa de metástasis hepáticas.

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

Forma de administración

SUNITIB se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib.

Si se confirma la presencia de signos o síntomas de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o de eritema multiforme (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con SUNITIB. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En pacientes que recibían sunitinib se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico

Hipertensión



Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUNITIB.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. La hepatotoxicidad puede ser grave y se han notificado muertes. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUNITIB y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Disfunción Ventricular Izquierda

Se recomienda discontinuar SUNITIB ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La dosis de SUNITIB debe interrumpirse y/o reducirse en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC pero con una fracción de eyección $< 50\%$ y $> 20\%$ por debajo de la inicial.

A los pacientes se los debe monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de ICC mientras reciben SUNITIB. Las evaluaciones periódicas e iniciales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) también deben considerarse mientras el paciente está recibiendo SUNITIB. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

Se ha demostrado que sunitinib prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de Pointes*.

SUNITIB debe ser empleado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que se encuentran bajo tratamiento antiarrítmico, pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o alteraciones de los electrolitos. Al administrar SUNITIB, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (magnesio, potasio) durante el tratamiento. Los tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la CYP3A4, los cuales pueden producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y la reducción de la dosis de SUNITIB debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION).



Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral). Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Acontecimientos respiratorios

En pacientes que recibieron sunitinib se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar).

Alteraciones tiroideas

Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal en todos los pacientes. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente deben ser tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUNITIB. Debe controlarse atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con SUNITIB. 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.

Función suprarrenal

Se recomienda que los médicos que prescriben SUNITIB monitoreen la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes que experimenten estrés tal como cirugía, traumatismo o infección severa.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib. Se han notificado casos de proteinuria y



casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUNITIB.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con SUNITIB como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Trastornos hepatobiliares

El tratamiento con sunitinib puede asociarse con colecistitis, incluida colecistitis acalculosa y colecistitis enfisematosa.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Pancreatitis

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hipersensibilidad/angioedema



Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones

Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Las infecciones observadas con mayor frecuencia en el tratamiento con sunitinib son infecciones típicamente observadas en pacientes con cáncer, como por ejemplo, infecciones respiratorias, del tracto urinario, de la piel y sepsis.

Se han notificado casos raros de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia

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 concomitante de SUNITIB 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 sunitinib. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUNITIB 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 conjunta de SUNITINIB con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan (hipérico)] puede disminuir las concentraciones de sunitinib. La hierba de San Juan (hipérico) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib de manera impredecible. Los pacientes que reciben SUNITIB no deben ingerir hierba de San Juan (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de SUNITIB cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

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

Pruebas de laboratorio

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

Embarazo y lactancia

Embarazo Categoría D

Dado que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de sunitinib puede producir efectos adversos sobre la gestación.

No se cuenta con estudios de sunitinib adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.



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

Lactancia

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

A pesar de que no se han realizado estudios concluyentes sobre carcinogenia con sunitinib, se han observado carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno con la dosis más alta evaluada en ratones transgénicos (H2ras) a los que se administraron dosis de 0, 10, 25, 75 ó 200 mg/kg/día durante 28 días. Sunitinib no causó daños genéticos cuando fue testeado en ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [Test de AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y en pruebas *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

Los efectos en el sistema reproductor femenino fueron identificados en un estudio en monos de dosis repetidas de 3 meses de duración (2, 6, 12 mg/kg/día), donde los cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) fueron observados con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5,1 veces la AUC en los pacientes a los que se les administró la DDR), mientras que los cambios uterinos (atrofia endometrial) se notaron con ≥ 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR). Con el agregado de atrofia vaginal, los efectos ováricos y uterinos se reprodujeron con 6 mg/kg/día en un estudio en monos de 9 meses de duración (0,3; 1,5 y 6 mg/kg/día administrados durante 28 días seguidos con un descanso de 14 días; la dosis de 6 mg/kg produjo una AUC media que fue aproximadamente de 0,8 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR). No se detectó ningún nivel sin efectos en el estudio de 3 meses, 1,5 mg/kg/día representó un nivel sin efectos en monos a los que se les administró sunitinib durante 9 meses.

Según hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Conducción y uso de máquinas

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

USO EN PEDIATRÍA



La seguridad y eficacia de sunitinib en pacientes pediátricos no se ha evaluado en los estudios clínicos.

USO EN ANCIANOS

No se han observado diferencias en la seguridad o eficacia de sunitinib entre los pacientes más jóvenes y los ancianos de más de 65 años.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Trastornos gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos gastrointestinales más comunes informados en los pacientes que recibieron sunitinib.

El cuidado de apoyo de los eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación antiemética o antidiarreica.

La decoloración de la piel posiblemente debido al color del fármaco (amarillo) ocurrió aproximadamente en 1/3 de los pacientes. Se les debe advertir a los pacientes que puede observarse despigmentación del cabello o la piel durante el tratamiento con SUNITINIB. Otros posibles efectos cutáneos pueden incluir sequedad de piel, engrosamiento o agrietamiento cutáneo, aparición de vesículas o exantema en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Otros eventos adversos comúnmente reportados incluyeron fatiga, presión sanguínea elevada, sangrado, hinchazón, dolor/irritación bucal y trastornos del gusto.

Se les debe advertir a los pacientes que informen a sus médicos sobre todos los medicamentos concomitantes incluyendo medicamentos de venta libre y suplementos dietarios (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia). Otros acontecimientos mortales que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación



intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

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

Infecciones e infestaciones

- *Ocasionales:* Infecciones víricas, infecciones respiratorias, abscesos, infecciones por hongos, infección del tracto urinario, infecciones cutáneas, sepsis.
- *Raras:* Fascitis necrotizante, Infecciones bacterianas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- *Frecuentes:* Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia.
- *Ocasionales:* Linfopenia.
- *Raras:* Pancitopenia, Microangiopatía trombótica

Trastornos del sistema inmunológico:

- *Raras:* Hipersensibilidad, Angioedema.

Trastornos endocrinos

- *Frecuentes:* Hipotiroidismo
- *Raras:* Hipertiroidismo, Tiroiditis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- *Frecuentes:* Disminución del apetito
- *Ocasionales:* Deshidratación, hipoglucemia
- *Raras:* Síndrome de lisis tumoral

Trastornos psiquiátricos:

- *Frecuentes:* Insomnio.
- *Ocasionales:* Depresión

Trastornos del sistema nervioso:

- *Frecuentes:* Mareo, cefalea, alteración del gusto
- *Ocasionales:* Neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, hiperestesia
- *Raras:* Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible



Trastornos oculares:

- *Ocasionales:* Edema periorbital, edema del párpado, aumento del lagrimeo

Trastornos cardíacos:

- *Ocasionales:* Disminución de la fracción de eyección
- *Raras:* Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, derrame pericárdico, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, Insuficiencia ventricular izquierda, *torsade de pointes*

Trastornos vasculares:

- *Frecuentes:* Hipertensión
- *Ocasionales:* Trombosis venosa profunda, sofocos, rubefacción
- *Raras:* Hemorragia tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- *Frecuentes:* Disnea, epistaxis, tos
- *Ocasionales:* Embolismo pulmonar, derrame pleural, hemoptisis, disnea de esfuerzo, dolor orofaríngeo, congestión nasal, sequedad nasal
- *Raras:* Hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

- *Frecuentes:* Estomatitis, dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas, estreñimiento
- *Ocasionales:* Enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia, hemorragia gastrointestinal, esofagitis, distensión abdominal, molestia abdominal, hemorragia rectal, sangrado gingival, ulceración de la boca, proctalgia, queilitis, hemorroides, glosodinia, dolor bucal, sequedad de boca, flatulencia, molestias orales, eructos.
- *Raras:* Perforación gastrointestinal, pancreatitis, fistula anal,

Trastornos hepatobiliares:

- *Frecuentes:* Insuficiencia hepática, colecistitis, función hepática anormal
- *Raras:* Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- *Frecuentes:* Cambio de color de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, cambio de coloración del pelo, sequedad de piel



- *Ocasionales:* Exfoliación de la piel, reacción cutánea, eczema, ampollas, eritema, alopecia, acné, prurito, hiperpigmentación de la piel, lesión de la piel, hiperqueratosis, dermatitis, trastornos en las uñas
- *Raras:* Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pioderma gangrenoso, necrosis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- *Frecuentes:* Dolor en las extremidades, artralgia, dolor de espalda
- *Ocasionales:* Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular
- *Raras:* Osteonecrosis mandibular, fístula, Rabdomiolisis, miopatía

Trastornos renales y urinarios:

- *Ocasionales:* Fallo renal, insuficiencia renal aguda, cromaturia, proteinuria
- *Raras:* Hemorragia del tracto urinario, Síndrome nefrótico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- *Frecuentes:* Inflamación de las mucosas, fatiga, edema, pirexia
- *Ocasionales:* Dolor torácico, dolor, enfermedad similar a la influenza, escalofríos
- *Raras:* Alteración en la cicatrización

Exploraciones complementarias:

- *Ocasionales:* Disminución del peso, disminución del recuento de glóbulos blancos, lipasa elevada, recuento disminuido de plaquetas, disminución de la hemoglobina, amilasa elevada, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la presión sanguínea, aumento del ácido úrico en sangre.
- *Raras:* Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada, Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosificación de SUNITIB debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de sunitinib. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

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 en su envase original entre 15 – 30° C.

PRESENTACIÓN

SUNITIB 12,5 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

SUNITIB 25 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

SUNITIB 50 mg: estuche o caja conteniendo 28, 56, 112, 504 y 1008 cápsulas, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°: ...

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Laboratorios Lafedar S.A.

Valentín Torrá 4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Lugar de Elaboración y Acondicionamiento primario: ECZANE PHARMA S.A. – Laprida 43
– Buenos Aires – Republica Argentina.

Fecha de última modificación:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

SEIN Gustavo Omar

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



Proyecto de Rótulo: envase primario blister

SUNITIB

SUNITINIB (como L-malato) 12,5 mg

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: este mismo proyecto de rótulos de envase primario se utilizara para blisters conteniendo 7 y 14 cápsulas.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SEIN Gustavo Omar



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios





Proyecto de Rótulo: envase primario blister

SUNITIB

SUNITINIB (como L-malato) 25mg

Lote N°:

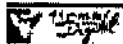
Fecha de vencimiento:

Nota: este mismo proyecto de rótulos de envase primario se utilizara para blisters conteniendo 7 y 14 cápsulas.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

SEIN Gustavo Omar

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios





Proyecto de Rótulo: envase primario blister

SUNITIB

SUNITINIB (como L-malato) 50 mg

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: este mismo proyecto de rótulos de envase primario se utilizara para blisters conteniendo 7 y 14 cápsulas.



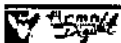
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SEIN Gustavo Omar



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios





Proyecto de Rótulo: envase secundario

SUNITIB

SUNITINIB (como sal L-malato) 12,5 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 28 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula de SUNITIB 12,5 mg contiene L-Malato de Sunitinib como principio activo.

Excipientes: croscarmelosa sódica, manitol, povidona, estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 4 color blanco (Dióxido de titanio, Gelatina c.s.p.)

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL ENTRE 15 Y 30 °C

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880

(3100) Paraná

Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Este mismo proyecto de rótulo también será utilizado
112, 504 y 1008 unidades, siendo las tres últimas para uso

CHIALE Carlos Alberto
CUI 20120511113

ilusivo.

SEIN Gustavo Omar

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



Proyecto de Rótulo: envase secundario

SUNITIB

SUNITINIB (como sal L-malato) 25 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 28 cápsulas

Fórmula:

*Cada cápsula de SUNITIB 25 mg contiene L-Malato de Sunitinib como principio activo.
Excipientes: croscarmelosa sódica, manitol, povidona, estearato de magnesio y Cápsula de gelatina Nro 2 color Naranja (Azul Brillante, Amarillo N° 6, Rojo N° 28, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.)*

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL ENTRE 15 Y 30 °C

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Este mismo proyecto de rótulo también será utilizado en los envases de 56, 112, 504 y 1008 unidades, siendo las tres últimas para uso exclusivo.



SEIN Gustavo Omar



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios





Proyecto de Rótulo: envase secundario

SUNITIB

SUNITINIB (como sal L-malato) 50 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 28 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula de SUNITIB 50 mg contiene L-Malato de Sunitinib como principio activo.

Excipientes: croscarmelosa sódica, manitol, povidona, estearato de magnesio y Cápsula de gelatina N° 1 color Marfil (Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina c.s.p.)

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL ENTRE 15 Y 30 °C

LAFEDAR S.A.
Valentín Torr  4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Este mismo proyecto de rótulo también será utilizado
112, 504 y 1008 unidades, siendo las tres últimas para uso

CHIALE Carlos Alberto
CUI 20090911113
clusivo.

SEIN Gustavo Omar

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



11 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11102

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

CERTIFICADO N° 58135

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000388-15-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

| | |
|--|----------------|
| SUNITINIB 50 mg COMO SUNITINIB MALATO 66,8 mg - CAPSULA DURA | No Corresponde |
| SUNITINIB 25 mg COMO SUNITINIB MALATO 33,4 mg - CAPSULA DURA | No Corresponde |
| SUNITINIB 12,5 mg COMO SUNITINIB MALATO 16,7 mg - CAPSULA DURA | No Corresponde |

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2102

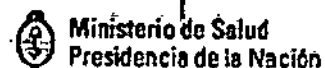
INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

1



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 11 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11102

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58135

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SUNITIB

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| SUNITINIB 25 mg COMO SUNITINIB MALATO 33,4 mg |

| Excipiente (s) |
|---|
| CROSCARMELOSA SODICA 13,35 mg POLVO |
| POVIDONA 11,1 mg POLVO |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 3,35 mg POLVO |
| MANITOL CSP 200 mg POLVO |
| AZUL BRILLANTE 0,16 mcg CÁPSULA |
| COLORANTE AMARILLO FD&C Nº6 SUNSET YELLOW (CI 45410) 0,746 mg CÁPSULA |
| COLORANTE ROJO D&C Nº 28 (CI 45410) 0,016 mg CÁPSULA |
| DIOXIDO DE TITANIO 1,4 mg CÁPSULA |
| GELATINA CSP 63 mg CÁPSULA |

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 7 Y 14 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE O CAJA CONTENIENDO 28, 56, 112, 504 Y 1008 CÁPSULAS MAS PROSPECTO, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 28, 56, 112 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SUNITIB 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. SUNITIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (sigla en inglés: MRCC). SUNITIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con sunitinib como tratamiento en primera línea es limitada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

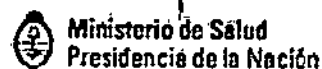
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 0507-6943/13 | VALENTIN TORRA 4890 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: SUNITIB

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SUNITINIB 50 mg COMO SUNITINIB MALATO 66,8 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 26,7 mg POLVO
POVIDONA 22,2 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 6,7 mg POLVO
MANITOL CSP 400 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,318 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 3,21 mg CÁPSULA
GELATINA 76 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 7 Y 14 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE O CAJA CONTENIENDO 28, 56, 112, 504 Y 1008 CÁPSULAS MAS PROSPECTO, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 28, 56, 112 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C110LAAA), CABA

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



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

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

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SUNITIB 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. SUNITIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (sigla en inglés: MRCC). SUNITIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con sunitinib como tratamiento en primera línea es limitada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 809
(C1084AAD), CABA



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 507/13 Y6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: SUNITIB

Nombre Genérico (IFA/s): SUNITINIB

Concentración: 12,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SUNITINIB 12,5 mg COMO SUNITINIB MALATO 16,7 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 6,675 mg POLVO
POVIDONA 5,55 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,675 mg POLVO
MANITOL CSP 100 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 1,03 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 39 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 7 Y 14 CAPSULAS

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáceres 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE O CAJA CONTENIENDO 28, 56, 112, 504 Y 1008 CÁPSULAS MAS PROSPECTO, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 28, 56, 112 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

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

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SUNITIB 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. SUNITIB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (sigla en inglés: MRCC). SUNITIB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con sunitinib como tratamiento en primera línea es limitada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

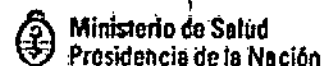
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 0507-6943/13 | VALENTIN TORRA 4860 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPUBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000388-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Céspedes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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