



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-46687722-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SUNITER / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, SUNITINIB 12,5 mg – 25 mg – 50 mg, aprobada por Certificado N° 58.749.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUNITER / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, SUNITINIB 12,5 mg – 25 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 12,5 mg: IF-2019-80688347-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 25 mg: IF-2019-80688470-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 50 mg: IF-2019-80688698-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 12,5 mg: IF-2019-80688790-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 25 mg: IF-2019-80688912-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 50 mg: IF-2019-80689044-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-80672280-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-80672378-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.749, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2018-46687722-APN-DGA#ANMAT



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg**  
Cápsulas duras

---

**Proyectos de Rótulos Primarios**  
**ENVASE PRIMARIO**

**TUTEUR**  
**SUNITINIB 12,5 mg**  
*(como Sunitinib Malato)*

Lote:  
Vencimiento:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

  
**ALBERTO BARROS**  
APODERADO

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo primario 12,5 mg - Certificado N58749

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:48:47 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:48:48 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 25 mg**  
Cápsulas duras

---

**Proyectos de Rótulos Primarios**  
**ENVASE PRIMARIO**

**TUTEUR**  
**SUNITINIB 25 mg**  
(como Sunitinib Malato)

Lote:  
Vencimiento:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO BARROS**  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo primario 25 mg - Certificado N58749.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:49:06 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:49:07 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 50 mg**  
Cápsulas duras

---

**Proyectos de Rótulos Primarios**  
**ENVASE PRIMARIO**

**TUTEUR**  
**SUNITINIB 50 mg**  
(como Sunitinib Malato)

Lote:  
Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo primario 50 mg - Certificado N58749

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.09.06 08:49:47 -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: 2019.09.06 08:49:48 -03'00'





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg**  
Cápsulas duras

**Proyectos de Rótulos Secundarios**  
**ENVASE SECUNDARIO**

**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas duras

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de **SUNITER® 12,5 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 12,5 mg.  
Excipientes: manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azul brillante, colorante amaranto y gelatina.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**SUNITER® 12,5 mg**, Cápsulas duras, debe a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 30 cápsulas duras.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO BARROS**  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo secundario 12,5 mg - Certificado N58749.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:50:05 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:50:06 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 25 mg**  
Cápsulas duras

**Proyectos de Rótulos Secundarios**  
**ENVASE SECUNDARIO**

**SUNITER®**  
**SUNITINIB 25 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas duras

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de **SUNITER® 25 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 25 mg. Excipientes: manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow, colorante rojo F.D.Y.C. N° 40 y Gelatina.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**SUNITER® 25 mg**, Cápsulas duras, debe a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 30 cápsulas duras.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo secundario 25 mg - Certificado N58749.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:50:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 08:50:26 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 50 mg**  
Cápsulas duras

**Proyectos de Rótulos Secundarios**  
**ENVASE SECUNDARIO**

**SUNITER®**  
**SUNITINIB 50 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas duras

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de **SUNITER® 50 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 50 mg. Excipientes: manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina, colorante rojo F.D.Y C. N° 40, azorrubina laca aluminica, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y gelatina.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**SUNITER® 50 mg**, Cápsulas duras, debe a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 30 cápsulas duras.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Firma: Alejandra Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Rotulo secundario 50 mg - Certificado N58749

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.09.06 08:50:48 -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: 2019.09.06 08:50:48 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de **SUNITER®/Sunitinib 12,5 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 12,5 mg. Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azul brillante, colorante amaranto y gelatina.

Cada cápsula de **SUNITER®/Sunitinib 25 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 25 mg. Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow, colorante rojo F.D.Y C. N° 40 y gelatina.

Cada cápsula de **SUNITER®/Sunitinib 50 mg** contiene: Sunitinib (como Sunitinib Malato) 50 mg. Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina, colorante rojo F.D.Y C. N° 40, azorrubina laca alumínica, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, inhibidor directo de proteína quinasa.  
Código ATC: L01XE04.

**INDICACIONES**

**SUNITER®/Sunitinib** está indicado para el tratamiento de Tumores malignos no resecables y/o metastásicos del Estroma Gastrointestinal (TEG) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

**SUNITER®/Sunitinib** está indicado para el tratamiento del Carcinoma de Células Renales avanzado o metastásico (CCRM) en adultos.

**SUNITER®/Sunitinib** está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con alto riesgo de Carcinoma de Células Renales (CCR) recurrente luego de una nefrectomía.

**SUNITER®/Sunitinib** está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos (TNEP) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina quinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib fue evaluado por su actividad inhibitoria en una gran variedad de quinasas (más de 80 quinasas) y se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R) y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). La inhibición de RTKs por Sunitinib ha sido demostrada en ensayos celulares y bioquímicos, y la función

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 1

Farm. Jorgeina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

inhibitoria ha sido demostrada en ensayos de proliferación celular. En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con Sunitinib.

Sunitinib inhibió la fosforilación de múltiples RTK (PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT) en xenoinjertos tumorales que expresan RTK diana *in vivo* y, en algunos modelos experimentales de cáncer, demostró la inhibición del crecimiento tumoral o regresión tumoral y/o inhibición de la metástasis. Sunitinib demostró la capacidad de inhibir el crecimiento *in vitro* de células tumorales que expresan RTK diana desregulados (PDGFR, RET o KIT) e inhibir la angiogénesis tumoral *in vivo* dependiente de PDGFR $\beta$  y VEGFR2.

**Eficacia clínica y seguridad**

Se ha estudiado la seguridad y eficacia de Sunitinib en el tratamiento de pacientes con TEG que fueron resistentes a imatinib (pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del mismo), en el tratamiento de pacientes con CCRM y en el tratamiento de pacientes con TNEP no resecable.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral (TPT) y el aumento de la supervivencia en TEG, en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en las tasas de respuesta objetiva (TRO) para CCRM no tratado previamente y resistente a citoquinas, respectivamente, y en la SLP en el caso de TNEP.

**Tumor del Estroma Gastrointestinal (TEG)**

Se realizó un ensayo inicial abierto, de dosis progresivas escalonadas en pacientes con TEG después del fracaso a imatinib (dosis diaria máxima media de 800 mg) debido a resistencia o a intolerancia. Noventa y siete pacientes fueron incluidos con varias dosis y programas; 55 pacientes recibieron 50 mg en el programa de tratamiento recomendado de 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso (régimen 4/2).

En este ensayo, el TPT medio fue de 34,0 semanas (IC 95%: 22,0- 46,0 semanas).

Se realizó un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizada Fase III de Sunitinib en pacientes con TEG intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de Sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el régimen 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron Sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TPT, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. En el momento del análisis intermedio preespecificado, la mediana del TPT en el brazo de Sunitinib fue de 28,9 semanas (IC 95%: 21,3- 34,1 semanas) según la evaluación del investigador y de 27,3 semanas (IC 95%: 16,0- 32,1 semanas) según la evaluación del Comité de Revisión Independiente, y fue estadística y significativamente más largo que el TPT del placebo de 5,1 semanas (IC 95%: 4,4- 10,1 semanas,  $p < 0,001$ ) según la evaluación del investigador y de 6,4 semanas (IC 95%: 4,4- 10,0 semanas) según la evaluación del Comité de Revisión Independiente. La diferencia en la supervivencia global (SG) fue estadísticamente favorable a Sunitinib [riesgo relativo (RR): 0,491 (IC 95%: 0,290- 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de Sunitinib.

Tras el análisis intermedio de eficacia y seguridad, a recomendación del Comité de control de seguridad de los datos (DSMB) independiente, se abrió el ciego del estudio y se ofreció a los pacientes en el brazo de placebo el tratamiento abierto con Sunitinib.

Un total de 255 pacientes recibieron Sunitinib en la fase de tratamiento abierta del estudio, incluyendo 99 pacientes que inicialmente fueron tratados con placebo.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

Los análisis de las variables de eficacia primaria y secundaria en la fase abierta del estudio confirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis intermedio, tal y como se refleja en la **Tabla 1**.

**Tabla 1 - Resumen de las variables de eficacia (población por intención de tratar, ITT)**

Variable	Tratamiento doble ciego <sup>a</sup>		Riesgo relativo (IC 95%)	P	Tratamiento grupo placebo cruzado <sup>b</sup>
	Mediana (IC 95%)	Placebo			
<b>Primaria</b>					
<b>TPT (semanas)</b>					
Intermedio	27,3 (16,0 - 32,1)	6,4 (4,4 - 10,0)	0,329 (0,233 - 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0 - 32,1)	6,4 (4,4 - 10,0)	0,339 (0,244 - 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 - 22,0)
<b>Secundaria</b>					
<b>SLP (semanas)<sup>c</sup></b>					
Intermedio	24,1 (11,1 - 28,3)	6,0 (4,4 - 9,9)	0,333 (0,238 - 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9 - 28,0)	6,0 (4,4 - 9,7)	0,347 (0,253 - 0,475)	<0,001	-
<b>TRO (%)<sup>d</sup></b>					
Intermedio	6,8 (3,7 - 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8 - 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0 - 17,8)
<b>SG (semanas)<sup>e</sup></b>					
Intermedio	-	-	0,491 (0,290 - 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3 - 83,0)	64,9 (45,7 - 96,0)	0,876 (0,679 - 1,129)	0,306	-

<sup>a</sup> Resultados del tratamiento doble ciego proceden de la población por intención de tratar (ITT) y utilizando medidas radiológicas centrales, tal y como procedía.

<sup>b</sup> Resultados de eficacia para 99 sujetos que se cruzaron desde placebo a Sunitinib tras apertura del ciego. Los datos iniciales fueron reajustados en el cruzamiento y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.

<sup>c</sup> Los datos intermedios de SLP han sido actualizados de acuerdo con los nuevos cálculos de los datos originales.

<sup>d</sup> Los resultados de TRO se proporcionan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el IC 95%.

<sup>e</sup> Mediana no alcanzada debido a que los datos no estaban aún maduros.

La mediana de la SG en la población por intención de tratar fue de 72,7 semanas y de 64,9 semanas (RR: 0,876, IC 95%: 0,679–1,129, p 0,306), en el brazo de Sunitinib y en el de placebo respectivamente. En este análisis, el brazo de placebo incluyó aquellos pacientes aleatorizados a placebo que posteriormente recibieron Sunitinib en el tratamiento abierto.

#### **Carcinoma de Células Renales metastásico no tratado previamente**

Se realizó un ensayo Fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional para evaluar la eficacia y seguridad de Sunitinib en comparación con interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) en pacientes con CCRM no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron tratamiento con Sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas, consistentes en una administración oral diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (régimen 4/2),



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

o con IFN- $\alpha$ , administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana y 9 MU la tercera semana, y de ahí en adelante en 3 días no consecutivos cada semana.

La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4- 46,1) para el tratamiento con Sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1- 45,6) para el tratamiento con IFN- $\alpha$ . Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento se notificaron en el 23,7% de los pacientes que recibieron Sunitinib y en el 6,9% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$ . Sin embargo, los porcentajes de discontinuación debidos a reacciones adversas fueron del 20% para Sunitinib y del 23% para IFN- $\alpha$ . Hubo interrupciones de dosis en 202 pacientes (54%) con Sunitinib y en 141 pacientes (39%) con IFN- $\alpha$ . Hubo reducción de dosis en 194 pacientes (52%) con Sunitinib y en 98 pacientes (27%) con IFN- $\alpha$ . Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o hasta la retirada del estudio. La variable principal de eficacia fue la SLP. El análisis intermedio planificado mostró una ventaja estadísticamente significativa para Sunitinib con respecto a IFN- $\alpha$ , en este estudio, la SLP media para el grupo tratado con Sunitinib fue de 47,3 semanas en comparación con 22,0 semanas para el grupo tratado con IFN- $\alpha$ ; el RR fue de 0,415 (IC 95%: 0,320-0,539, valor  $p < 0,001$ ). El resto de variables de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), SG y seguridad. La evaluación radiológica se discontinuó una vez alcanzada la variable de eficacia primaria. En el análisis final, la TRO determinada por la evaluación del investigador fue del 46% (IC 95%: 41- 51) para el grupo de Sunitinib y del 12,0% (IC 95%: 9- 16) para el brazo de IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

El tratamiento con Sunitinib se asoció a una supervivencia más larga comparado con IFN- $\alpha$ . La mediana de SG fue de 114,6 semanas para el grupo de Sunitinib (IC 95%: 100,1- 142,9 semanas) y de 94,9 semanas para el grupo de IFN- $\alpha$  (IC 95%: 77,7- 117,0 semanas) con un RR: 0,821 (IC 95%: 0,673- 1,001;  $p > 0,0510$  por un rango logarítmico no estratificado).

Los datos de SLP y SG, observados en la población con intención de tratar, tal y como se han determinado por el laboratorio central de evaluación radiológica, se resumen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2 - Resumen de las variables de eficacia (población por intención de tratar, ITT)**

Resumen de Supervivencia Libre de Progresión	Sunitinib (N=375)	IFN- $\alpha$ (N=375)
Sujetos que no progresaron o murieron [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujetos observados con progresión o muerte [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
SLP (semanas)		
Cuartil (IC 95%)		
25%	22,7 (18,0 - 34,0)	10,0 (7,3 - 10,3)
50%	48,3 (46,4 - 58,3)	22,1 (17,1 - 24,0)
75%	84,3 (72,9 - 95,1)	58,1 (45,6 - 82,1)
Análisis no estratificado		
Riesgo relativo (Sunitinib vs IFN- $\alpha$ )		0,5268
IC 95% para el riesgo relativo		(0,4316 - 0,6430)
p-valor <sup>a</sup>		< 0,0001

<sup>a</sup>Desde un análisis logarítmico a 2 - lados

Resumen de Supervivencia Global	Sunitinib (N=375)	IFN- $\alpha$ (N=375)
---------------------------------	----------------------	--------------------------

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgetina Perini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

Sujetos que no han muerto [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujetos que han muerto [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
SG (semanas)		
Cuartil (IC 95%)		
25%	56,6 (48,7 - 68,4)	41,7 (32,6 - 51,6)
50%	114,6 (100,1 - 142,9)	94,9 (77,7 - 117,0)
75%	NA	NA
Análisis no estratificado		
Riesgo relativo (Sunitinib vs IFN- $\alpha$ )	0,8209	
IC 95% para el riesgo relativo	(0,6730 - 1,0013)	
p-valor <sup>a</sup>	0,0510	

<sup>a</sup> Desde un análisis rango-logarítmico a 2 lados

NA: No disponible (no alcanzado)

#### **Carcinoma de Células Renales metastásico resistente a citoquinas**

Se realizó un ensayo Fase II de Sunitinib en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citoquinas con interleukina-2 o IFN- $\alpha$ . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de Sunitinib por vía oral, una vez al día durante un período de cuatro semanas consecutivas seguido por un período de 2 semanas de descanso, para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas (régimen 4/2). La variable principal de eficacia fue la TRO, en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la TRO fue del 36,5% (IC 95%: 24,7%- 49,6%) y el TPT fue de 37,7 semanas (IC 95%: 24,0-46,4 semanas).

Se realizó un ensayo confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Sunitinib en pacientes con CCRM resistente a la terapia previa basada en citoquinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de Sunitinib en el régimen 4/2.

La variable principal de eficacia de este estudio fue la TRO. Las variables secundarias incluyeron TPT, duración de respuesta (DR) y SG.

En este estudio la TRO fue del 35,8% (IC 95%: 26,8- 47,5%). La DR y SG medias no se habían alcanzado todavía.

#### **Tratamiento adyuvante para Carcinoma de Células Renales (CCR)**

En relación al tratamiento adyuvante para CCR, Sunitinib se investigó en un estudio clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con alto riesgo de CCR recurrente luego de la nefrectomía. Se requirió que los pacientes tuvieran una histología de células claras y alto riesgo de recurrencia definido como tumores  $\geq T3$  y/o N+. Seiscientos quince pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 50 mg de Sunitinib una vez al día en régimen 4/2 o placebo. Los pacientes fueron tratados durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.

Los datos demográficos fueron en general comparables entre los grupos Sunitinib y placebo, con respecto a la edad (promedio 58 años), género (73% hombres) y etnia (84% blancos, 12% asiáticos y 4% otros). En la aleatorización, la mayoría de los pacientes tenían un estado funcional 0 según el score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (74% Sunitinib y 72% placebo). El resto de los pacientes tenía un estado funcional 1 según ECOG y un paciente en el grupo de Sunitinib tuvo un estado funcional 2 según ECOG.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes tratados con Sunitinib versus placebo, según la evaluación de la revisión central independiente ciega (con sus siglas en inglés BICR). La SG fue un punto final adicional. Hubo una mejora estadísticamente

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 15 de 56



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
 Cápsulas duras

significativa en la SLE de pacientes tratados con Sunitinib respecto de aquellos tratados con placebo (Tabla 3 y Figura 1). Los análisis de subgrupos preespecificados se detallan en la Tabla 4. Al momento del análisis de la SLE, los datos de SG no estaban concluidos con 141/615 (23%) muertes de pacientes.

**Tabla 3 - Resultados de supervivencia libre de enfermedad evaluados por BICR en CCR adyuvante (población por intención de tratar)**

	Sunitinib N=309	Placebo N=306	Valor p <sup>a</sup>	HR <sup>a</sup> (IC 95%)
Mediana SLE [años (IC 95%)]	6,8 (5,8-NA)	5,6 (3,8- 6,6)	0,03	0,76 (0,59- 0,98)
Eventos SLE	113 (36,6%)	144 (47,1%)		
Tasa SLE de 5 años	59,3%	51,3%		

BICR: revisión central independiente ciega, IC: intervalo de confianza, SLE: supervivencia libre de enfermedad, HR: hazard ratio, N: número de pacientes, CCR: carcinoma de células renales, NA: no alcanzado

<sup>a</sup> Valor p basado en la prueba de log-rank estratificado por el grupo de pronóstico del Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) (con sus siglas en inglés UISS); HR: basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por el grupo de pronóstico UISS

**Tabla 4 – Supervivencia libre de enfermedad según las características basales de la enfermedad**

	Numero de eventos/Total n/N		Mediana SLE [años (IC 95%)]		HR <sup>a</sup> (IC 95%)
	Sunitinib	Placebo	Sunitinib	Placebo	
T3 Intermedio <sup>b</sup>	35/115	46/112	NL (5,2-NA)	6,4 (4,7-NA)	0,82 (0,53- 1,28)
T3 Alto <sup>c</sup>	63/165	79/166	6,8 (5,0-NA)	5,3 (2,9-NA)	0,77 (0,55- 1,07)
T4/Ganglios positivos <sup>d</sup>	15/29	19/28	3,5 (1,2-NA)	1,7 (0,4-3,0)	0,62 (0,31- 1,23)

IC: intervalo de confianza, SLE: supervivencia libre de enfermedad, HR: hazard ratio, N: número de pacientes, n: número de eventos, NA: no alcanzado

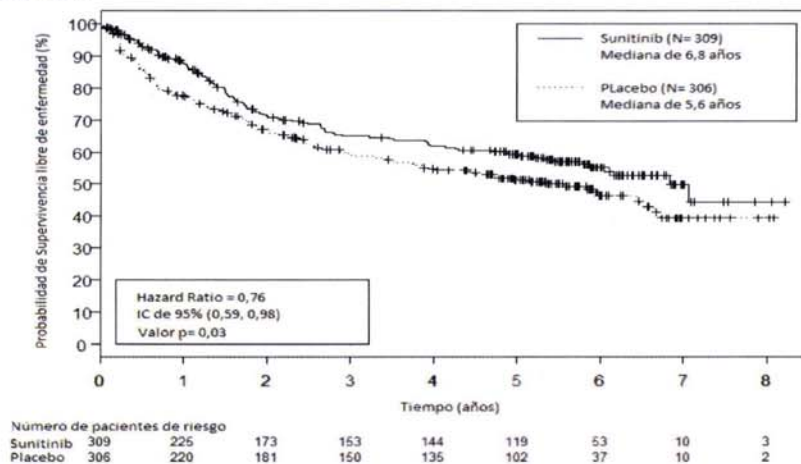
<sup>a</sup> HR: basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox

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

<sup>c</sup> T3 Alto: T3, N0 o NX, M0, clasificación de Fuhrman > 2, ECOG PS > 1

<sup>d</sup> T4/Ganglios positivos: T4, N0 o NX, M0, cualquier clasificación de Fuhrman, cualquier ECOG PS o cualquier T, N1-2, M0, cualquier clasificación de Fuhrman, cualquier ECOG PS

**Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad según la evaluación de BICR (población por intención de tratar)**



BICR: revisión central independiente ciega; IC= intervalo de confianza, N: número de pacientes



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

### **Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos**

Un ensayo de apoyo Fase II, multicéntrico y abierto evaluó la eficacia y seguridad de Sunitinib 50 mg al día como agente único en un régimen 4/2 (4 semanas de tratamiento, 2 semanas de descanso) en pacientes con TNEP no resecable. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de Células de los islotes pancreáticos, el objetivo primario de eficacia consistente en la tasa de respuesta fue del 17%.

Se realizó un ensayo pivotal Fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Sunitinib como agente único en pacientes con TNEP 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 período de descanso (n = 86) o placebo (n = 85).

El objetivo primario fue comparar la SLP en pacientes que recibieron Sunitinib versus pacientes que recibieron placebo. Otros objetivos del ensayo fueron la SG, la TRO, los resultados notificados por los pacientes (RNP) y la seguridad.

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

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

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

Se observó una ventaja clínicamente significativa en la SLP evaluada por el investigador para Sunitinib sobre placebo. La mediana de la SLP fue de 11,4 meses para el grupo de Sunitinib en comparación con los 5,5 meses del grupo placebo [RR: 0,418 (IC 95%: 0,263- 0,662), p-valor: 0,0001]; se observaron resultados similares cuando se utilizaron las evaluaciones derivadas de la respuesta del tumor, en base a la aplicación de RECIST de las mediciones tumorales desarrolladas por el investigador para determinar la progresión de la enfermedad, tal y como se muestra en la **Tabla 5**. Se observó un RR a favor de Sunitinib en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis del número de tratamientos sistémicos previos. Un total de 29 pacientes en el grupo de Sunitinib y de 24 en el grupo placebo no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo; entre estos pacientes, el riesgo relativo de la SLP fue del 0,365 (IC 95%: 0,156- 0,857), p 0,0156. Análogamente, entre los 57 pacientes del grupo Sunitinib (incluyendo 28 con un tratamiento sistémico previo y 29 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) y 61 pacientes en el grupo placebo (incluyendo 25 con un tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos), el RR para la SLP fue de 0,456 (IC 95%: 0,264- 0,787), p 0,0036.

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

Con objeto de descartar sesgos en las evaluaciones de la SLP por parte de los investigadores, se llevó a cabo una revisión central, independiente y ciega de los escáneres; dicha revisión apoyó la evaluación de los investigadores, tal y como se muestra en la **Tabla 5**.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Fran. Lucella Espinal  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7

**Tabla 5 – Resultados de eficacia en TNEP del estudio en Fase 3**

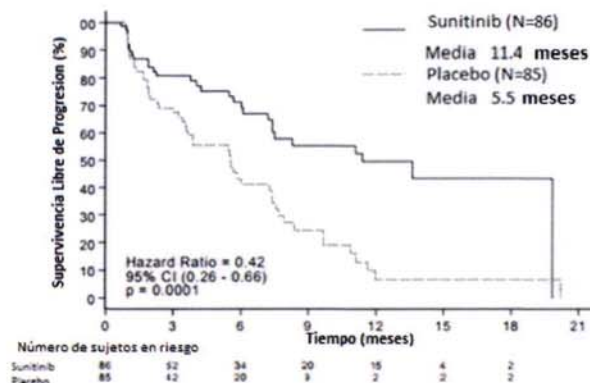
Parámetro de eficacia	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	RR (IC 95%)	P-valor
Supervivencia Libre de Progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la Evaluación del Investigador	11,4 (7,4 - 19,8)	5,5 (3,6 - 7,4)	0,418 (0,263 - 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Supervivencia Libre de Progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la evaluación de la respuesta tumoral mediante la aplicación de RECIST por parte del investigador	12,6 (7,4 - 16,9)	5,4 (3,5 - 6,0)	0,401 (0,252 - 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Supervivencia Libre de Progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la revisión central, independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11,1 - 20,6)	5,8 (3,8 - 7,2)	0,315 (0,181 - 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Supervivencia global [seguimiento de 5 años] [mediana, meses (IC 95%)]	38,6 (25,6 - 56,4)	29,1 (16,4 - 36,8)	0,730 (0,504 - 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Grado de respuesta objetiva [%] (IC 95%)	9,3 (3,2 - 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

IC: Intervalo de Confianza, RR: Riesgo relativo, NA: No aplicable

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

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

**Figura 2 – Curva Kaplan-Meier de la SLP en el Estudio Fase III de TNEP**



Los datos de SG no eran definitivos en el momento del cierre del ensayo [20,6 meses (IC 95%: 20,6, No Alcanzado) para el grupo de Sunitinib en comparación con No Alcanzado (IC 95%: 15,5, No Alcanzado) para el grupo placebo, RR: 0,409 (IC 95%: 0,187-0,894), p 0,0204]. Hubo 9 muertes en el grupo de Sunitinib y 21 muertes en el grupo placebo.

En el momento de progresión de la enfermedad, se abrió el ciego y a los pacientes en el grupo de placebo se le ofreció el acceso a un ensayo de extensión separado y abierto con Sunitinib. A consecuencia del cierre prematuro del ensayo, se abrió el ciego de los pacientes que continuaban y se le ofreció el acceso a un estudio de extensión abierto con Sunitinib. Un total de 59 de los 85 (69,4%) pacientes del grupo placebo cambiaron al tratamiento abierto con Sunitinib tras progresión de la enfermedad o tras la apertura del ciego en el momento del cierre del estudio. La SG observada tras un seguimiento de 5 años en el estudio de extensión reveló un RR de 0,730 (IC 95%: 0,504-1,057).



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

Los resultados del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) mostraron que la calidad de vida global relacionada con la salud y con las cinco escalas funcionales (físico, rol, cognitivo, emocional y social) se mantuvo en los pacientes en tratamiento con Sunitinib en comparación con el grupo placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

Se realizó un ensayo Fase IV abierto, de un solo brazo, multicéntrico y multinacional para evaluar la eficacia y seguridad de Sunitinib en pacientes con TNEP no resecable, bien diferenciado, avanzado o metastásico y progresivo.

Ciento seis pacientes (61 del subgrupo de pacientes sin tratamiento previo y 45 del subgrupo con última línea de tratamiento) recibieron tratamiento con Sunitinib por vía oral a una dosis de 37,5 mg una vez al día en un programa de administración diaria continua (ADC).

La mediana de la SLP evaluada por el investigador fue de 13,2 meses tanto para la población en general (IC 95%: 10,9- 16,7) como para el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo (IC 95%: 7,4-16,8).

#### **Población pediátrica**

La experiencia en el uso de Sunitinib en pacientes pediátricos es limitada.

Se realizó un estudio Fase I de escalado de dosis con Sunitinib oral en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (2 a 21 años) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral en el momento de la inclusión. Se comprobó cardiotoxicidad limitante de la dosis en la primera parte del estudio, por lo que se modificó para excluir a los pacientes que habían sido tratados previamente con terapias potencialmente cardiotoxicas (como antraciclinas) o radiación cardíaca. En la segunda parte del estudio, que incluía pacientes con tratamiento oncológico previo, pero sin factores de riesgo para la cardiotoxicidad, Sunitinib fue generalmente tolerado y clínicamente manejable con dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> al día en el régimen 4/2. Ninguno de los pacientes consiguió una respuesta completa o parcial. Se comprobó enfermedad estable en 6 pacientes (17%). Se incluyó un paciente con TEG con un nivel de dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> que no mostró indicios de mejoría. Las reacciones adversas observadas fueron en general similares a las observadas en adultos (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se realizó un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y farmacocinético (PK) poblacional con el objetivo de extrapolar los valores PK y los criterios de valoración principales de la seguridad y eficacia de Sunitinib a pacientes pediátricos con TEG (6 a 17 años). Este análisis se basó en los datos recopilados de adultos con TEG o tumores sólidos, y de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Según el análisis por modelización, una edad más temprana y un menor tamaño corporal no parecen afectar negativamente a las respuestas de seguridad y eficacia, ni la relación beneficio/riesgo de Sunitinib, que se debió principalmente a su exposición plasmática.

Según los resultados de PK, seguridad y eficacia del ensayo simulado, una dosis inicial de aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup> al día en el régimen 4/2 en pacientes pediátricos con TEG (6 a 17 años) podría proporcionar exposiciones plasmáticas de Sunitinib y, en consecuencia, perfiles de seguridad y eficacia, comparables a los de los pacientes adultos con TEG tratados con 50 mg al día en régimen 4/2.

#### **FARMACOCINÉTICA**

Se evaluó la farmacocinética de Sunitinib en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos. La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos analizadas, así como en los voluntarios sanos.

Con la administración diaria repetida, Sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de Sunitinib y su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

9



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

de Sunitinib y su metabolito activo son de 62,9-101 ng/ml, que son las concentraciones diana calculadas en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de Sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Se observó una farmacocinética similar en pacientes voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos, incluyendo aquellos con TEG y CCR.

**Absorción**

Tras la administración oral de Sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) de 6 a 12 horas ( $T_{max}$ ) luego de la administración. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de Sunitinib. Sunitinib puede tomarse con o sin los alimentos.

**Distribución**

La unión de Sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos *in vitro* fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración en el rango de 100-4000 ng/ml. El volumen aparente de distribución ( $V_d$ ) para Sunitinib fue elevado (2230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos. En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la  $C_{max}$  aumentan proporcionalmente con la dosis.

**Biotransformación**

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, isoforma del citocromo P450, que origina su metabolito activo principal, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por la misma isoenzima. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total.

La coadministración de Sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de Sunitinib (ver **PRECAUCIONES**).

**Eliminación**

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del principio activo sin metabolizar y de sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El clearance oral total (Cl/F) fue de 34-62 l/h, con una variabilidad interindividual del 40%. Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de Sunitinib y de su principal desetil metabolito activo son de aproximadamente 40- 60 horas, y 80- 110 horas, respectivamente.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia hepática**

Sunitinib y su principal metabolito son metabolizados mayoritariamente en el hígado. La exposición sistémica tras una dosis única de Sunitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B) en comparación con pacientes con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

En los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >2,5 por encima del límite superior normal (LSN) o, si era debido a metástasis hepática, >5,0 x LSN.

**Insuficiencia renal**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el *clearance* aparente de Sunitinib (Cl/F) no fue afectado por el *clearance* de creatinina ( $Cl_{cr}$ ) dentro del rango evaluado (42-347 ml/min). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de Sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

10  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

renal grave ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) y sujetos con función normal renal ( $Cl_{cr} \leq 80$  ml/min). Aunque Sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores para Sunitinib y un 31% para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

**Peso corporal, estado de salud**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso corporal o a la escala del estado de salud según el score ECOG.

**Género**

Los datos disponibles indican que las mujeres podrían tener un *clearance* aparente de Sunitinib (Cl/F) alrededor del 30% más bajo que los varones: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de dosis.

**Edad**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis por edad, acorde al score ECOG.

**Población pediátrica**

La experiencia en el uso de Sunitinib en pacientes pediátricos es limitada. Se realizaron análisis de PK poblacional de una serie de datos combinados de pacientes adultos con TEG y tumores sólidos, así como de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Se realizaron análisis por modelización escalonados de covariables para estudiar el efecto de la edad y el tamaño corporal (peso corporal total o superficie corporal), así como de otras covariables sobre parámetros PK clave para Sunitinib y su metabolito activo. De las covariables asociadas a la edad y el tamaño corporal estudiadas, la edad fue una covariable significativa en el *clearance* aparente de Sunitinib (cuanto menor es la edad del paciente pediátrico, menor es el *clearance* aparente). De manera similar, la superficie corporal fue una covariable significativa en el *clearance* aparente del metabolito activo (cuanto menor es la superficie corporal, menor es el *clearance* aparente). Según los resultados finales del modelo de ensayo simulado de PK, y teniendo en cuenta todos los efectos de las covariables, una dosis de Sunitinib de 25 mg/m<sup>2</sup> al día en pacientes pediátricos (6 a 17 años) con TEG podría proporcionar exposiciones plasmáticas de Sunitinib comparables a las de los pacientes adultos con TEG tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes quimioterapéuticos.

**Posología**

En el caso de TEG y CCRM, la dosis recomendada de **SUNITER®/Sunitinib** es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de TNEP, la dosis recomendada de **SUNITER®/Sunitinib** es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.

En el caso de tratamiento adyuvante de CCR, la dosis recomendada de **SUNITER®/Sunitinib** es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

**Forma de administración**

**SUNITER®/Sunitinib** se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

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



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**Ajustes de dosis**

**Seguridad y tolerabilidad**

En el caso de TEG y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. La dosis mínima administrada en el estudio del tratamiento adyuvante de CCR fue 37,5 mg.

En el caso de TNEP, 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 III de TNEP fue de 50 mg al día.

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

**Poblaciones especiales**

**Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años.

Los datos actualmente disponibles son limitados y están descriptos, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica (ver **REACCIONES ADVERSAS, ACCIÓN FARMACOLÓGICA y FARMACOCINETICA**).

**Pacientes de edad avanzada**

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron Sunitinib tenían 65 o más años. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

**Insuficiencia hepática**

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra **SUNITER®/Sunitinib** a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa (ver **FARMACOCINETICA**).

**Insuficiencia renal**

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra **SUNITER®/Sunitinib** a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual (ver **FARMACOCINETICA**).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS**

**Trastornos de la piel y del tejido**

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa muy frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con Sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente fueron no acumulativas, habitualmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de Sunitinib.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**Toxicidad dermatológica**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de Eritema Multiforme (EM) y probables casos de Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), algunos con desenlace fatal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con Sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con Sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Se ha notificado fascitis necrotizante, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con Sunitinib, incluyendo del perineo y secundarios a la formación de fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con Sunitinib en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante.

**Eventos hemorrágicos y hemorragia tumoral**

Durante el período poscomercialización se han notificado eventos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

En pacientes tratados con Sunitinib (n=7527) para TEG, CCRM, tratamiento adyuvante de CCR y TNEP, el 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% experimentaron eventos grado 3 o 4.

En un estudio de TEG Fase III se notificaron eventos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con Sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían Sunitinib, el 39% tuvo eventos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$ . Diecisiete pacientes (4,5%) en tratamiento con Sunitinib versus cinco pacientes (1,7%) que recibieron IFN- $\alpha$  presentaron eventos hemorrágicos grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con Sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, 26% presentaron hemorragias. Se observaron eventos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron Sunitinib en el estudio Fase III de TNEP en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron eventos hemorrágicos y la hemorragia gastrointestinal fue el evento grado  $\geq 3$  más común. Algunos de estos casos de epistaxis fueron graves, aunque raramente mortales.

Se han notificado casos de hemorragia tumoral en aquellos pacientes tratados con Sunitinib, en ocasiones asociados con necrosis tumoral, algunos de estos eventos hemorrágicos fueron mortales.

En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con TEG. Estos eventos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida, o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace fatal, en ensayos clínicos, y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Sunitinib para CCRM, TEG y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) deben ser monitoreados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (incluyendo plaquetas), factores de coagulación (tiempo de protrombina [PT]/razón internacional normalizada [RIN]) y examen físico.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 13  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**Trastornos gastrointestinales**

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal, también se han notificado casos de esofagitis (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales puede incluir la administración de antieméticos, antidiarreicos o antiácidos.

Se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intraabdominales tratados con Sunitinib. En el ensayo Fase III de TEG, el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal mortal.

**Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial fue una reacción adversa muy frecuente notificada en ensayos clínicos. La dosis de Sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión arterial. No se interrumpió el tratamiento con Sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión arterial severa (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 33,9% de los pacientes que recibieron Sunitinib y el 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$  experimentaron hipertensión arterial. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron Sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- $\alpha$ . Se notificó hipertensión arterial en el 26,5% de los pacientes que recibieron Sunitinib en un ensayo Fase 3 en TNEP, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión arterial severa en el 10% de los pacientes con TNEP en el brazo Sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo.

En pacientes tratados con Sunitinib (n=7527) para TEG, CCRM, tratamiento adyuvante de CCR y TNEP, el 29% de los pacientes experimentaron hipertensión arterial. En el 7% de los pacientes se reportó hipertensión grado 3, y en el 0,2% hipertensión grado 4.

Los pacientes con hipertensión deben ser monitoreados y tratados según necesidad con terapia antihipertensiva estándar. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión arterial grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión arterial esté adecuadamente controlada.

**Trastornos cardíacos**

Se han notificado eventos cardiovasculares, incluyendo falla cardíaca, cardiomiopatía, isquemia e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Sunitinib. Estos datos sugieren que Sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por Sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar Sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

En pacientes tratados con Sunitinib (n=7527) para TEG, CCRM avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y TNEP, el 3% de los pacientes experimentaron insuficiencia cardíaca, de los cuales el 71% de los pacientes se recuperaron. Se informó insuficiencia cardíaca fatal en <1% de los pacientes.

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 20\%$  y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con TEG tratados con Sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con TEG tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

14  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgeina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con Sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- $\alpha$  tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior del valor normal. A dos pacientes (<1%) que recibieron Sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el estudio del tratamiento adyuvante de CCR, 11 pacientes de cada grupo presentaron una FEVI disminuida grado 2 según criterio CTCAE. No hubo casos de disminución de la FEVI grado 3-4. La FEVI en tres pacientes del grupo de Sunitinib y 2 del grupo placebo no retornaron a  $\geq 50\%$  o a la basal al momento de la última medición. Ningún paciente que recibió Sunitinib fue diagnosticado con ICC.

En pacientes con TEG, en el 1,2% de los pacientes tratados con Sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda. En el ensayo pivotal Fase III de TEG (n=312), hubo un 1% de reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de Sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo Fase II en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo Fase III en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron eventos cardíacos mortales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- $\alpha$  y 0% de pacientes en el brazo de Sunitinib. En el ensayo Fase III de TNEP, un paciente (1%) que recibió Sunitinib experimentó insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del RTK y la función cardíaca no está clara.

Fueron excluidos de los ensayos clínicos con Sunitinib los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de Sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, ICC sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con Sunitinib.

Se debe realizar un estrecho monitoreo en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben Sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo Sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de Sunitinib. La administración de Sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC, pero con una fracción de eyección  $>20\%$  pero  $<50\%$  por debajo del nivel basal o por debajo del límite normal inferior en caso de no determinarlo.

**Prolongación del intervalo QT**

Los datos de ensayos preclínicos (*in vivo* e *in vitro*), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que Sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardíaca (induciendo prolongación del intervalo QT).

Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que, Sunitinib prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Fridericia) en niveles que aproximadamente duplican las concentraciones terapéuticas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

15  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20- 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que Sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior >15 mseg y un IC 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 mseg. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo ITT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc grado 3 o superior según el CTCAE versión 3.0.

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTcF (respecto al nivel basal fue de 9,6 mseg (IC 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTcF fue de 15,4 mseg (IC 90%: 22,4 mseg). Utilizando como control positivo moxifloxacina (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2.

Sunitinib puede causar prolongación del intervalo QT de manera dosis dependiente, lo que puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a Sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. Cuando se utiliza Sunitinib, se debe considerar el monitoreo periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio). La administración concomitante de Sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de Sunitinib y debe considerarse la reducción de la dosis de Sunitinib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).


**Eventos tromboembólicos venosos**

Se notificaron eventos 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 TEG y CCRM.

Siete pacientes (3%) en el brazo de Sunitinib y ninguno en el brazo placebo en el ensayo Fase III de TEG experimentaron eventos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) grado 3, y dos de grado 1 o 2. Cuatro de estos siete pacientes de TEG interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con Sunitinib en el estudio Fase III para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron eventos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno grado 2 y ocho grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno grado 1, dos grado 2, cuatro grado 3 y uno grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar en el ensayo de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 16  
  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 26 de 56



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- $\alpha$ , hubo seis (2%) eventos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó TVP grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos grado 4.

En el ensayo Fase III de TNEP se notificaron eventos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del brazo de Sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del brazo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, uno grado 2 y el otro grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace fatal en los estudios para registro en TEG, CCRM y TNEP. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de poscomercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Eventos tromboembólicos arteriales**

Se han notificado casos de **eventos tromboembólicos arteriales**, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con Sunitinib. Los eventos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad  $\geq$  65 años, incluían hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

**Microangiopatía trombótica (MAT)**

Se han notificado casos de MAT, incluida púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH), que en ocasiones causaron insuficiencia renal o desenlace fatal, en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización de Sunitinib como monoterapia y en combinación con bevacizumab. El diagnóstico de MAT se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con Sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Eventos respiratorios**

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

En los pacientes que recibieron Sunitinib en los estudios de registro Fase III, se notificaron eventos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con TEG, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con TNEP.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo TEG y CCRM, que recibieron Sunitinib en los ensayos clínicos, experimentaron eventos pulmonares.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con TEG y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron Sunitinib en los estudios Fase III. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con TNEP que recibieron Sunitinib en el ensayo Fase III. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de poscomercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Alteraciones tiroideas**

Se recomienda realizar la evaluación basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con Sunitinib. Durante el tratamiento con Sunitinib, se debe realizar un monitoreo rutinario de la función tiroidea cada 3 meses. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, y en caso de presentar sintomatología que sugiera alteración

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

17  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 27 de 56



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

tiroidea se debe volver a controlar la función tiroidea. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con Sunitinib.

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron Sunitinib a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) en el brazo de Sunitinib y en tres pacientes (<1%) en el brazo de IFN- $\alpha$  en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo asociado al tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes de TEG en el brazo de Sunitinib versus el 1% en el brazo placebo. En el ensayo Fase III de TNEP, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron Sunitinib y en un paciente (1,2%) con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitoreó la función tiroidea de manera prospectiva; Sunitinib no está aprobado para su uso en cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes en tratamiento con Sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente en tratamiento con Sunitinib y en ninguno de los tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con Sunitinib pero sí hubo en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con Sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con Sunitinib pero en ninguno de los tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con Sunitinib pero en ninguno de los tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con Sunitinib y en ninguno de los tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con Sunitinib y en 1 (0,4%) de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con Sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron grado 1-2.

En ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización, se han notificado de forma poco frecuente casos de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo, y casos de tiroiditis.

#### **Pancreatitis**

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron Sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los pacientes con varios tumores sólidos.

Se han observado, de forma poco frecuente (<1%), casos de pancreatitis en pacientes que recibían Sunitinib para TEG o CCRM.

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.

No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio Fase III de TNEP.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 18  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**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.

**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 Sunitinib 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.

**Osteonecrosis del maxilar (ONM)**

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, 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 lo 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Hipersensibilidad/ angioedema**

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

**Trastornos del sistema nervioso**

Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron Sunitinib en los ensayos clínicos.

**Hepatotoxicidad**

Se ha observado hepatotoxicidad severa en pacientes tratados con Sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con Sunitinib. Las señales de insuficiencia hepática incluyen, ictericia, aumento de transaminasas y/o hiperbilirrubinemia junto con encefalopatía, coagulopatía y/o insuficiencia renal. Se deben monitorear las pruebas de función hepática (niveles de ALT, AST, bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen reacciones adversas hepáticas de grado 3 o 4 asociadas al medicamento se debe interrumpir el tratamiento con Sunitinib e instaurar medidas de soporte adecuadas. Se debe discontinuar el tratamiento en caso que no se resuelvan las reacciones adversas. No se debe reiniciar el tratamiento en pacientes que presentan cambios severos en los análisis de función hepática o presentan otros signos y síntomas de insuficiencia hepática.

Aún no ha sido establecida la seguridad en pacientes con ALT o AST > 2,5 x límite superior de la normalidad (LSN) o, si se debe a metástasis hepáticas, > 5.0 x LSN.

Se ha observado hepatotoxicidad en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y fatal en algunos casos. Se debe monitorear la función hepática e interrumpir, reducir o discontinuar la dosificación según lo recomendado.

TUTEUR S.A.C.I.F. S.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

19  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Patm. Georgina Ferrón  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**Convulsiones**

En los estudios clínicos con Sunitinib y en la experiencia poscomercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1%), algunas de ellas con desenlace fatal, de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLPR, tales como hipertensión arterial, 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 médico.

**Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

Raramente se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales en ensayos clínicos, y se han notificado durante la experiencia poscomercialización, principalmente en pacientes con CCRM o TEG tratados con Sunitinib. Generalmente, los pacientes con mayor riesgo de presentar SLT son aquellos con una gran carga tumoral previa al tratamiento, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión arterial y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se debe 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, por ejemplo, infecciones respiratorias, del tracto urinario, de la piel y sepsis.

Se han notificado con poca frecuencia casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Se debe interrumpir el tratamiento con Sunitinib en los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzar de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

**PRECAUCIONES**

**Interacción con otros medicamentos**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

**Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib: Inhibidores del CYP3A4**

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-\infty}$  del combinado Sunitinib más metabolito principal, respectivamente.

La administración de Sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de Sunitinib. Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de TEG, CCRM y CCR, o de 25 mg al día para TNEP, basándose en un cuidadoso monitoreo de la tolerabilidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib: Inductores del CYP3A4**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 20  
Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  del combinado Sunitinib más metabolito principal, respectivamente.

La administración de Sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de Sunitinib. Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de TEG, CCRM y CCR, o de 62,5 mg al día para TNEP), basándose en un cuidadoso monitoreo de la tolerabilidad, evitando concentraciones tóxicas (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Interacciones metabólicas**

Estudios *in vitro* indican que Sunitinib no induce ni inhibe a los citocromos principales. Los valores de  $K_i$  calculados *in vitro* en microsomas hepáticos y hepatocitos humanos, para todas las isoformas del citocromo (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que Sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

**Empleo en insuficiencia hepática**

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra Sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática Clase A o B de Child-Pugh. Sunitinib y su principal metabolito son metabolizados principalmente por el hígado. Las exposiciones sistémicas después de una dosis única de Sunitinib fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh) en comparación con pacientes con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Los estudios en pacientes con cáncer han excluido a los pacientes con ALT o AST > 2,5 x LSN o, si se debe a metástasis hepáticas, > 5,0 x LSN.

**Trastornos hepatobiliares**

El tratamiento con Sunitinib puede asociarse con colecistitis, incluida colecistitis acalculosa y colecistitis enfisematosa. En los estudios clínicos para registro, la incidencia de colecistitis fue del 0,5%. Se han notificado casos de colecistitis en el período poscomercialización.

**Empleo en insuficiencia renal**

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra Sunitinib a pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$ =50-80 ml/min), moderada ( $Cl_{cr}$  =30-<50 ml/min) o grave ( $Cl_{cr}$ <30 ml/min) que no están en diálisis. En pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, no se requiere un ajuste de dosis inicial. Sin embargo, en comparación con los con función renal normal, la exposición a Sunitinib es 47% menor en pacientes con ERT en hemodiálisis (ver **FARMACOCINÉTICA**). Por lo tanto, las dosis posteriores se pueden aumentar gradualmente hasta 2 veces acorde a la seguridad y la tolerabilidad.

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

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, falla cardíaca, hipertensión arterial, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiólisis.

**Proteinuria**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 21

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

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 de síndrome nefrótico, algunos de los cuales resultaron en insuficiencia renal y/o tuvieron desenlace fatal. Se recomienda realizar análisis de orina de 24 horas al inicio y periódicamente durante el del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento y reducir la dosis ante una proteinuria en orina de 24 horas  $\geq 3$  gramos. En pacientes con síndrome nefrótico o episodios repetitivos de proteinuria  $\geq 3$  gramos a pesar de la reducción de la dosis, se debe discontinuar el tratamiento con Sunitinib.

**Empleo en población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sunitinib en pacientes pediátricos.

**Empleo en población geriátrica**

En un estudio clínico en 825 pacientes con TEG o CCRM que recibieron Sunitinib, 277 (34%) tenían 65 años o más. En un estudio clínico en pacientes con TNEP, 22 (27%) de los pacientes que recibieron Sunitinib tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes jóvenes y ancianos. Entre los 158 pacientes de al menos 65 años con CCR que recibieron Sunitinib/placebo, se observó una relación de riesgo para la SLE de 0,59 (IC 95%: 0,36- 0,95). Entre los pacientes de 65 años o más con CCRM que recibieron Sunitinib/placebo, 50 (16%) de los pacientes tratados con Sunitinib experimentaron una reacción adversa de grado 3-4, en comparación con 15 (5%) de los pacientes del grupo placebo.

**Laboratorio**

**Trastornos hematológicos**

Se notificaron recuentos absolutos de neutrófilos disminuidos, grado 3 y 4 en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio Fase III en TEG, respectivamente, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio Fase III en CCRM, y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo Fase III de TNEP. Se comunicaron recuentos de plaquetas disminuidos grado 3 y 4 en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio Fase III en TEG, respectivamente, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio Fase III en CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo Fase III de TNEP. Los eventos mencionados fueron no acumulativos, habitualmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos eventos de los estudios Fase III fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia poscomercialización se han notificado raramente eventos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con Sunitinib; se han notificado 4 casos grado 3.

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

**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. Se reportó hipoglucemia en el 2% de los pacientes con TEG y CCRM y en aproximadamente el 10% de los pacientes con TNEP tratados con Sunitinib. En el estudio del tratamiento adyuvante de CCR, ningún paciente experimentó hipoglucemia. No todos los pacientes con TNEP tratados con Sunitinib que experimentaron hipoglucemia presentaban alteraciones preexistentes en la homeostasis de glucosa.

En caso de hipoglucemia sintomática, Sunitinib se debe interrumpir temporalmente. La reducción de la glucemia podría ser peor en pacientes diabéticos, por lo que se les deben controlar regularmente los niveles de glucosa en sangre durante y después de la interrupción del tratamiento con Sunitinib, con el fin

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

22  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

de valorar si es necesario ajustar la dosis del hipoglucemiante para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**“El médico evaluará beneficio – riesgo de la indicación de SUNITINIB”**

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Sunitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

En base a los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, se debe advertir a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Sunitinib y durante al menos 7 semanas después de la última dosis.

**Embarazo**

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con Sunitinib. Acorde a los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En las mujeres en edad fértil se debe realizar un test de embarazo previo al inicio del tratamiento con Sunitinib.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Sunitinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con Sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

**Lactancia**

Se ha visto en estudios preclínicos que Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas a concentraciones hasta 12 veces mayores que en el plasma (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce si Sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna humana. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras tomen Sunitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

**Fertilidad**

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con Sunitinib (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

**Datos preclínicos de seguridad**

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano blanco en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos); la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas); el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, del bazo y del nódulo linfático); el páncreas exócrino (degranulación de la célula acinar con necrosis de célula única); las glándulas salivares (hipertrofia acinar); la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); el útero (atrofia); y los ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición plasmática de Sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluidos: prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto gastrointestinal y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

23  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

relacionados con la acción farmacológica de Sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

**Genotoxicidad**

Se valoró el potencial genotóxico de Sunitinib *in vitro* (mutaciones bacterianas [test de Ames] y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratas). Sunitinib no fue mutagénico en bacterias a las que se produjo una activación metabólica mediante hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidía (aberraciones cromosómicas numéricas) en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en micronúcleos de médula ósea de ratas *in vivo*. No se evaluó el potencial genotóxico del metabolito activo principal.

**Carcinogenicidad**

El potencial carcinogénico de Sunitinib ha sido evaluado en 2 especies: ratones transgénicos rasH2 y en ratas Sprague-Dawley. En ambas especies hubo hallazgos positivos similares.

En un estudio de búsqueda de rango de dosis con alimentación forzada oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75 o 200 mg/kg/día) y una ADC en ratones transgénicos rasH2, a la dosis más alta estudiada (200 mg/kg/día) se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con administración diaria en ratones transgénicos rasH2.

Fueron observados carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día tras 1 o 6 meses de duración ( $\geq 7,3$  veces el AUC en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]). No se observaron cambios significativos en ratones transgénicos rasH2 tratados con 8 mg/kg/día.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración (0, 0,33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de Sunitinib en ciclos de 28 días seguido de un período de 7 días sin dosificación, dio lugar a incrementos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día tras más de 1 año de dosificación ( $\geq 7,8$  veces el AUC en pacientes a los que se les administra la DDR). Se observó carcinoma de glándulas de Brunner en el duodeno a  $\geq 1$  mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos, mientras que la hiperplasia de las células de la mucosa resultó evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, lo cual sucedió a  $\geq 0,9$ , 7,8 y 7,8 veces el AUC de pacientes a los que se les administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad de ratones (transgénicos rasH2) y ratas en tratamiento con Sunitinib.

**Toxicidad reproductiva y del desarrollo**

En estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, la administración oral de Sunitinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis, resultó teratogénico (embriofetalidad, malformaciones esqueléticas y craneofaciales) a 5,5 (ratas) y 0,3 (conejos) veces mayor al AUC calculado para una DDR. Las embarazadas deben ser advertidas sobre el riesgo potencial del feto.

En un estudio de fertilidad femenina y desarrollo embrionario temprano en ratas hembras, se administró Sunitinib oral (0,5, 1,5, 5 mg/kg/día) durante 21 días previos al apareamiento y durante los 7 días posteriores. Se observó pérdida de preimplantación a 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes en los que se administró la DDR de Sunitinib de 50 mg/día). No se observan efectos adversos en la fertilidad a dosis  $\leq 1,5$  mg/kg/día (aproximadamente 1 vez mayor al AUC en DDR de Sunitinib de 50 mg/día). Asimismo, se identificaron efectos en el sistema reproductivo femenino en un estudio en monos en ciclos de 3 meses (2, 6, 12 mg/kg/día administrado por vía oral). Se observaron cambios ováricos

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgeina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 34 de 56



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

(disminución del desarrollo folicular) a dosis de 12 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes a los que se administró el DDR), mientras que se observaron cambios uterinos (atrofia endometrial) a dosis  $\geq 2$  mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el AUC en pacientes a los que se administró el DDR). Se reprodujeron efectos uterinos, ováricos y atrofia vaginal a dosis de 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces el AUC en pacientes a los que se administró el DDR) en un estudio de 9 meses en monos (administrando diariamente 0,3, 1,5 y 6 mg/kg/día durante 28 días, seguidos de descanso de 14 días).

En un estudio de fertilidad masculina, no se observaron efectos reproductivos en ratas macho a dosis de 1, 3 o 10 mg/kg/día de Sunitinib por vía oral durante 58 días previos al apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la copulación, los índices de concepción y la evaluación de los espermatozoides (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectados por Sunitinib a dosis  $\leq 10$  mg/kg/día aproximadamente  $\geq 26$  veces mayor al AUC en pacientes a los que se administró la DDR.

En ratas, se evidenció mortalidad embrifetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de reabsorciones embrionarias, incremento de pérdidas posimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, el descenso en el peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos se debió a un aumento en el número de reabsorciones embrionarias, incrementos en las pérdidas posimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces la exposición sistémica en humanos.

En los estudios de toxicidad del desarrollo embrifetal, se administró Sunitinib por vía oral durante el período de organogénesis, a ratas (0,3, 1,5, 3 y 5 mg/kg/día) y conejos (0,5, 1, 5 y 20 mg/kg/día) embarazados. El tratamiento con Sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a  $\geq 5$  mg/kg/día consistente en una mayor incidencia de embrioletalidad y malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/ lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, se observó embrioletalidad a 5 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC en pacientes en los que se administró la DDR) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a  $\geq 1$  mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el AUC en pacientes en los que se administró la DDR de 50 mg/día).

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas preñadas. La ganancia de peso maternal se redujo durante la gestación y la lactancia a  $\geq 1$  mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el AUC en pacientes a los que se administró la DDR), pero no se observó toxicidad reproductiva maternal a dosis hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 2,3$  veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los períodos predestete y posdestete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a  $\leq 1$  mg/kg/día (exposición aproximada  $\geq 0,9$  veces el AUC en pacientes a los que se ha administrado la DDR).

En ratas lactantes a las que se administraron 15 mg/kg, Sunitinib y/o sus metabolitos se excretaron en la leche a concentraciones 12 veces mayores a las del plasma.

Se observó displasia fiseal en monos *Cynomolgus* con placas de crecimiento abiertas tratadas durante  $\geq 3$  meses (3 meses con dosis de 2, 6, 12 mg/kg/día; 8 ciclos de dosificación de 0,3, 1,5, 6,0 mg/kg/día) con Sunitinib a dosis 0,4 veces mayores a la DDR en base al AUC. En ratas en desarrollo tratadas durante 3 meses continuamente (1,5, 5,0 y 15,0 mg/kg) o por 5 ciclos (0,3, 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anomalías óseas a dosis  $\geq 5$  mg/kg (aproximadamente 10 veces el DDR en base al AUC) consistieron en engrosamiento del cartilago epifisario del fémur y aumento de fractura de tibia. Además, se observaron caries en los dientes

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 25

Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica

Página 35 de 56 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

de ratas a >5 mg/kg. La incidencia y la gravedad de la displasia fiseal estaban relacionadas con las dosis y eran reversibles al cesar el tratamiento; sin embargo, los hallazgos en los dientes no revirtieron. No se observaron efectos en los monos tratados durante 3 meses en forma continua, pero hubo efectos cuando se trataron intermitentemente durante 8 ciclos a 1,5 mg/kg/día. En las ratas no se observaron efectos en los huesos a  $\leq 2$  mg/kg/día.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Sunitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con Sunitinib.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, no se pueden comparar las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con distintos medicamentos, por lo que pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

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 ( $\geq 25\%$ ) de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCRM avanzado, tratamiento adyuvante de CCR, TEG y TNEP) incluyeron: disminución del apetito/anorexia, disgeusia/alteración del gusto, hipertensión arterial, fatiga/astenia, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, mucositis/estomatitis, dolor abdominal, dispepsia y vómitos), trombocitopenia, hemorragias, 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 eventos mortales distintos que se consideraron como posiblemente relacionados con Sunitinib incluyeron falla multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

**Tabla de reacciones adversas**

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

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 6 – Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones virales <sup>a</sup> Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>b,*</sup> Abscesos <sup>c,*</sup>	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas <sup>d</sup>	





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

		Infecciones fúngicas <sup>d</sup> Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas <sup>e</sup> Sepsis <sup>f,*</sup>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica <sup>h,*</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Angioedema
<b>Trastornos endócrinos</b>	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito <sup>i</sup> Anorexia	Deshidratación Disminución o aumento de la glucemia		Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Depresión		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo Cefalea Alteración del gusto <sup>j</sup>	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leuco-encefalopatía posterior reversible*
<b>Trastornos oculares</b>		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo		
<b>Trastornos cardíacos</b>		Isquemia de miocardio <sup>k,*</sup> Disminución de la fracción de eyección <sup>l</sup>	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio <sup>m,*</sup> Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Prolongación del intervalo	Insuficiencia ventricular izquierda* <i>Torsade de pointes</i>
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión arterial	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y</b>	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

27



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

<b>mediastínicos</b>		Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo <sup>n</sup> Congestión nasal Sequedad nasal Nasofaringitis	respiratoria	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Mucositis/Estomatitis <sup>o</sup> Dolor abdominal <sup>p</sup> Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Constipación	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis* Distensión abdominal Malestar abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Malestar oral Eructos	Perforación gastrointestinal <sup>q,*</sup> Pancreatitis Fístula anal	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática* Colecistitis <sup>r,*</sup> Función hepática anormal	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Cambio de color de la piel <sup>s</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción <sup>t</sup> Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea <sup>u</sup> Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Edema periférico Trastornos en las uñas <sup>v</sup>		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

28  
 IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular Dolor de pecho	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Falla renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Inflamación de las mucosas Fatiga <sup>w</sup> Edema <sup>x</sup> Pirexia	Dolor torácico Dolor Síndrome similar a la gripe Escalofríos Disminución o aumento del peso Fiebre Astenia Escalofríos	Alteración en la cicatrización	
<b>Exploraciones complementarias - Laboratorio</b>		Disminución del recuento de glóbulos blancos (principalmente linfocitos y neutrófilos) Disminución del recuento de plaquetas Disminución de la hemoglobina Lipasa elevada Amilasa elevada <sup>y</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina Aumento de bilirrubina total Aumento de bilirrubina indirecta Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre Disminución o aumento	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 ALBERTO BARROS  
 APODERADO

29  
 IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 Página 39 de 56



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

		del calcio en sangre Disminución o aumento del potasio en sangre Disminución o aumento del sodio en sangre Disminución de albumina en sangre Disminución de fósforo en sangre Disminución de magnesio en sangre		
--	--	---	--	--

Se han combinado los siguientes términos:

- <sup>a</sup> Nasofaringitis y herpes oral
- <sup>b</sup> Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio
- <sup>c</sup> Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental
- <sup>d</sup> Candidiasis esofágica y candidiasis oral
- <sup>e</sup> Celulitis e infección cutánea
- <sup>f</sup> Sepsis y shock séptico
- <sup>g</sup> Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis
- <sup>h</sup> Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico
- <sup>i</sup> Apetito disminuido y anorexia
- <sup>j</sup> Disgeusia, ageusia y alteración del gusto
- <sup>k</sup> Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica
- <sup>l</sup> Fracción de eyección disminuida/ anormal
- <sup>m</sup> Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso
- <sup>n</sup> Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo
- <sup>o</sup> Estomatitis y estomatitis aftosa
- <sup>p</sup> Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen
- <sup>q</sup> Perforación gastrointestinal y perforación intestinal
- <sup>r</sup> Colecistitis y colecistitis acalculosa
- <sup>s</sup> Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación
- <sup>t</sup> Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica
- <sup>u</sup> Reacción cutánea y trastorno de la piel
- <sup>v</sup> Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas
- <sup>w</sup> Fatiga y astenia
- <sup>x</sup> Edema facial, edema y edema periférico
- <sup>y</sup> Amilasa y aumento de amilasa
- <sup>\*</sup> Incluyendo acontecimientos mortales

La seguridad de Sunitinib fue evaluada en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes que se habían sometido a una nefrectomía por CCR recibieron 50 mg de Sunitinib 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 Sunitinib y 12,4 meses (rango:0,03-13,7) para el placebo. La

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 28% de los pacientes que recibieron Sunitinib y en el 6% que recibieron placebo. Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente en >2% de los pacientes incluyen síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar y fatiga/astenia. Se produjeron interrupciones o retrasos en la dosis en 166 (54%) y 84 (28%) pacientes tratados con Sunitinib y placebo, respectivamente. Ciento cuarenta pacientes (45,8%) de 306 pacientes en el grupo de Sunitinib y 15 pacientes (5%) de 304 pacientes en el grupo placebo tuvieron reducciones de dosis.

La **Tabla 7** compara la incidencia de reacciones adversas emergentes ( $\geq 10\%$ ) comunes para pacientes que reciben Sunitinib en comparación con placebo.

**Tabla 7 – Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes en tratamiento adyuvante de CCR que recibieron Sunitinib, y más frecuente que aquellos pacientes que recibieron placebo\***

Reacciones adversas	Sunitinib (N=306)		Placebo (N=304)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Cualquier reacción adversa</b>	99	60	88	15
<b>General</b>				
Fatiga/astenia	57	8	34	2
Edema localizado <sup>a</sup>	18	<1	<1	0
Pirexia	12	<1	6	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Mucositis/estomatitis <sup>b</sup>	61	6	15	0
Diarrea	57	4	22	<1
Náuseas	34	2	15	0
Dispepsia	27	1	7	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	25	2	9	<1
Vómitos	19	2	7	0
Constipación	12	0	11	0
<b>Cardíaca</b>				
Hipertensión <sup>d</sup>	39	8	14	1
Edema/edema periférico	10	<1	7	0
<b>Dermatológica</b>				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	50	16	10	<1
Cambios en el color de pelo	22	0	2	0
Erupción <sup>e</sup>	24	2	12	0
Decoloración de la piel/piel amarilla	18	0	1	0
Sequedad de piel	14	0	6	0
<b>Neurológica</b>				
Alteración del gusto <sup>f</sup>	38	<1	6	0
Dolor de cabeza	19	<1	12	0



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

<b>Musculoesquelética</b>				
Dolor en extremidades	15	<1	7	0
Artralgia	11	<1	10	0
<b>Endócrina</b>				
Hipotiroidismo/ aumento de TSH	24	<1	4	0
<b>Metabolismo/Nutrición</b>				
Disminución del apetito/Anorexia	19	<1	5	0
<b>Hemorragia/sangrado</b>				
Hemorragia, en todos los sitios <sup>g</sup>	24	<1	5	<1

\*Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 3.0.

Abreviaturas: N = número de pacientes; CCR = carcinoma de células renales.

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

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas grado 4 en pacientes tratados con Sunitinib incluyeron: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (1%), fatiga (1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y fiebre (<1%). Las reacciones adversas grado 4 en pacientes tratados con placebo incluyeron astenia (<1%) e hipertensión (<1%).

Las alteraciones de laboratorio grado 3/4 que ocurren en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron Sunitinib fueron: neutropenia (13%), trombocitopenia (5%), leucopenia (3%), linfopenia (3%), aumento de alanina aminotransferasa (2%), aumento de aspartato aminotransferasa (2%), hiperglucemia e hiperkalemia (2%).

#### **Descripción de reacciones adversas selectas**

##### **Infecciones e infestaciones**

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

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace fatal (ver **ADVERTENCIAS**).

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

##### **Trastornos del sistema nervioso**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT 32

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

Se han notificado pocos casos, algunos mortales, de pacientes con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR (ver **ADVERTENCIAS**).

Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatibles con SLPR, como hipertensión, cefalea, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental y pérdida visual, incluida la ceguera cortical, deben controlarse con tratamiento médico. Se recomienda la suspensión temporal de Sunitinib; después de la resolución, el tratamiento puede reanudarse según criterio médico.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

En pacientes con TNEP se notificó una incidencia más alta de episodios de hipoglucemia en comparación con CCRM y TEG. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones adversas observadas en ensayos clínicos no se consideraron relacionadas con el tratamiento en estudio.

**Trastornos hepatobiliares.**

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

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con Sunitinib (ver **ADVERTENCIAS**).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociadas con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib, la mayor parte de los cuales tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver **ADVERTENCIAS**).

**Población pediátrica**

Se realizó un estudio Fase I de escalada de dosis con Sunitinib oral en 35 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de 2 a 21 años) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas, y en aquellos pacientes previamente tratados con antraciclinas o radiación cardíaca, la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad  $\geq 3$ ) e incluyeron cardiotoxicidad. El riesgo de reacciones adversas cardíacas parece mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca y antraciclinas, en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. No se ha identificado una dosis máxima tolerada de Sunitinib para esta población de pacientes debido a las toxicidades limitantes de la dosis (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). En los pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca, las reacciones adversas más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

Según un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y farmacocinético (PK) poblacional, Sunitinib en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> al día en el régimen 4/2 en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con TEG podría proporcionar exposiciones plasmáticas de Sunitinib y, en consecuencia, perfiles de seguridad y eficacia, comparables a los de los pacientes adultos con TEG tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

33  
IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferril  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**Experiencia poscomercialización**

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante el período poscomercialización de Sunitinib. Dado que las reacciones adversas se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** hemorragia asociada a trombocitopenia (incluyendo algunos casos fatales). Se recomienda la suspensión de Sunitinib. Una vez resuelto, se puede reanudar el tratamiento según indicación médica.

**Trastornos gastrointestinales:** esofagitis.

**Trastornos hepato biliares:** colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa.

**Trastornos del sistema inmunitario:** reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema.

**Infecciones e infestaciones:** infección grave (con o sin neutropenia, incluyendo algunas muertes). Las infecciones observadas más frecuentemente con el tratamiento de Sunitinib incluyen infecciones en vías respiratorias, tracto urinario, y piel, y sepsis/shock séptico.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** formación de fistulas, a veces asociada con necrosis y/o regresión tumoral (incluyendo algunos casos fatales); miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda (incluyendo algunos casos fatales). Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben ser tratados de acuerdo a tratamiento médico estándar.

**Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal (incluyendo casos fatales)

**Trastornos respiratorios:** embolismo pulmonar (incluyendo casos fatales).

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** pioderma gangrenoso.

**Trastornos vasculares:** eventos tromboembólicos arteriales (incluyendo algunos casos fatales). Las reacciones más frecuentes incluyen: accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de Sunitinib y en otros casos no presentaron reacciones adversas. Se informó un caso de sobredosis intencional que involucró la ingestión de 1500 mg de Sunitinib en un intento de suicidio sin reacción adversa. En estudios no clínicos, se observó mortalidad después de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m<sup>2</sup>) en ratas. A esta dosis, los signos de toxicidad incluyen coordinación muscular alterada, temblores cefálicos, hipoactividad, secreción ocular, piloerección y malestar gastrointestinal. La mortalidad y signos similares de toxicidad se observaron a dosis más bajas cuando se administraron por períodos más largos.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

34





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**Cápsulas duras**

**PRESENTACIÓN**

**SUNITER®/Sunitinib 12,5 mg:** Cada envase contiene 28 o 30 cápsulas duras.

**SUNITER®/Sunitinib 25 mg:** Cada envase contiene 28 o 30 cápsulas duras.

**SUNITER®/Sunitinib 50 mg:** Cada envase contiene 28 o 30 cápsulas duras.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN**  
**Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**“Este Medicamento es Libre de Gluten”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 58.749

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

35



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - prospectos - Certificado N58749.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 07:40:02 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.06 07:40:05 -03'00'



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Lea esta guía de **SUNITER®/Sunitinib** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es **SUNITER®/Sunitinib** y para qué se utiliza?**

**SUNITER®/Sunitinib** contiene el principio activo Sunitinib, el cual es un inhibidor de la proteína quinasa. Se utiliza para el tratamiento del cáncer bloqueando la actividad de un grupo especial de proteínas involucradas en el crecimiento y proliferación de las células cancerosas.

**SUNITER®/Sunitinib** se utiliza para tratar a adultos en determinados tipos de cáncer:

- Tumor del estroma gastrointestinal (TEG), un tipo de cáncer del estómago y del intestino, cuando imatinib (otro medicamento antitumoral) ya ha fracasado o el paciente no lo tolera.
- Carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCRM).
- Tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEP) (tumores de las células secretoras de hormonas en el páncreas) que han progresado o que no se pueden extirpar con cirugía.
- Tratamiento adyuvante del Carcinoma de células renales recurrente luego de una nefrectomía.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona **SUNITER®/Sunitinib** o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **SUNITER®/Sunitinib**?**

**No tome **SUNITER®/Sunitinib**:**

Si es alérgico a Sunitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7)

**Advertencias y precauciones**

Consulte con su médico antes de tomar **SUNITER®/Sunitinib**:

- Si tiene la tensión arterial alta (hipertensión arterial). **SUNITER®/Sunitinib** puede aumentar la tensión arterial. Su médico le controlará la tensión arterial durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y, de ser necesario podrá indicarle un tratamiento para controlarla.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

- Si tiene o ha tenido alteraciones sanguíneas, problemas de sangrados o moretones. El tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** puede dar lugar a un riesgo alto de sangrados. Puede a su vez provocar disminución en el número de plaquetas, células de la sangre que participan en la coagulación. Si está tomando warfarina o acenocumarol, medicamentos usados para evitar la formación de trombos en la sangre, puede haber un mayor riesgo de sangrado. Si durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** tiene algún sangrado, consulte con su médico.
- Si tiene problemas cardíacos. **SUNITER®/Sunitinib** puede causar problemas de corazón. Consulte con su médico si se encuentra muy cansado, si le falta el aire, o si tiene los pies y los tobillos hinchados.
- Si tiene alteraciones en el ritmo cardíaco. **SUNITER®/Sunitinib** puede causar anomalías en el ritmo cardíaco. Su médico puede obtener electrocardiogramas para evaluar estos problemas durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. Consulte con su médico si durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** se siente mareado, débil o tiene latidos anormales en el corazón.
- Si ha tenido algún problema reciente de trombos sanguíneos en venas y/o arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, infarto de miocardio, embolia o trombosis. Contacte con su médico inmediatamente si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aire, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza o mareo mientras se encuentra en tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**.
- Si sufre o ha sufrido daño en los vasos sanguíneos más pequeños conocido como microangiopatía trombótica (MAT). Contacte con su médico si experimenta fiebre, fatiga, cansancio, moretones, sangrado, hinchazón, confusión, pérdida de visión o convulsiones.
- Si tiene problemas en la glándula tiroides. **SUNITER®/Sunitinib** puede causar problemas en la glándula tiroides. Contacte con su médico si se cansa con mayor facilidad, tiene más frío que otras personas, se le cae el cabello, o su voz se vuelve más grave mientras está tomando **SUNITER®/Sunitinib**. Se debe controlar la función de la tiroides, antes del tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y de manera periódica mientras lo está tomando. Si su glándula tiroidea no segrega suficiente hormona, se le puede tratar con hormona tiroidea sustitutiva.
- Si tiene o ha tenido alteraciones pancreáticas, o trastornos de la vesícula biliar. Contacte con su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas: dolor en la zona del estómago (parte alta del abdomen), náuseas, vómitos y fiebre. Estos pueden estar causados por inflamación del páncreas o de la vesícula biliar.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado. Contacte con su médico si durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** presenta: picazón (prurito), ojos o piel amarillos, orina oscura y dolor o molestias en la zona superior derecha del abdomen. Su médico debe hacerle análisis de sangre para monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**, así como cuando esté clínicamente indicado.
- Si tiene o ha tenido problemas de riñón. Su médico monitoreará su función renal.
- Si se va a someter a una cirugía o si ha tenido una operación recientemente. **SUNITER®/Sunitinib** puede afectar la manera de cicatrización de las heridas. Si se va a someter a una operación, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. Su médico decidirá cuándo empezar con **SUNITER®/Sunitinib** de nuevo.
- Antes de iniciar el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** es posible que se le aconseje una revisión dental:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

- si tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o el maxilar, inflamación, llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en el maxilar, o nota que se le mueve algún diente, dígaselo de inmediato a su médico y a su odontólogo.
  - si necesita hacerse un tratamiento dental invasivo o una cirugía dental, dígale a su odontólogo que está en tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**, particularmente si además está en tratamiento o ha sido tratado con bifosfonatos por vía intravenosa. Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para evitar complicaciones en los huesos que pueden ocurrir por alguna otra situación médica (osteoporosis, osteonecrosis, metástasis en huesos).
- **Si tiene o ha tenido trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Durante el tratamiento con este medicamento se puede producir ulceraciones dolorosas de la piel (pioderma gangrenoso) o infecciones de la piel/los tejidos blandos que se propagan con rapidez y puede resultar mortal (fascitis necrotizante). Esta reacción es generalmente reversible tras la interrupción de **SUNITER®/Sunitinib**. Se han notificado, asociados al uso de **SUNITER®/Sunitinib**, casos de erupción cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) que tenían inicialmente el aspecto de manchas rojizas concéntricas o circulares, a menudo acompañadas de ampollas centrales distribuidas en el tronco. Dicha erupción puede progresar hasta formar ampollas diseminadas o provocar la descamación de la piel, que puede poner en riesgo la vida. Consulte inmediatamente a su médico si usted desarrolla una erupción cutánea o los síntomas cutáneos indicados.
- **Si tiene o ha tenido convulsiones.** Si tiene la presión arterial alta, dolor de cabeza o pérdida de visión, infórmeselo a su médico tan pronto como sea posible.
- **Si tiene diabetes.** Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de evaluar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

#### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de **SUNITER®/Sunitinib** en población de edad inferior a 18 años.

#### Toma de **SUNITER®/Sunitinib** con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar los niveles de **SUNITER®/Sunitinib** en su organismo. Debe informar a su médico si está tomando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- ketoconazol, itraconazol -utilizados para tratar infecciones fúngicas-
- eritromicina, claritromicina, rifampicina -utilizados para tratar infecciones-
- ritonavir -utilizado para tratar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)-
- dexametasona -un corticoesteroide utilizado para tratar trastornos alérgicos, respiratorios o de la piel-
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -utilizados para tratar la epilepsia-
- productos medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - utilizada para el tratamiento de la depresión y la ansiedad-

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Juanita Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

**Toma de SUNITER®/Sunitinib con alimentos y bebidas**

Debe evitar tomar jugo de pomelo mientras se encuentre en tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**.

**Embarazo y lactancia**

**“El médico evaluará beneficios – riesgo de la indicación de SUNITER®/Sunitinib”**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y durante 4 semanas después de la última dosis.

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Si puede quedar embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y durante al menos 4 semanas (1 mes) después de la última dosis.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y durante al menos 7 semanas después de la última dosis.

**SUNITER®/Sunitinib** puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres.

**Conducción y uso de máquinas**

Si experimenta mareos o un cansancio inusual, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice maquinarias.

**3. ¿Cómo tomar SUNITER®/Sunitinib?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico establecerá la dosis correcta para usted dependiendo del tipo de cáncer que se vaya a tratar.

Su médico le indicará la dosis adecuada que necesita tomar, así como también si necesita suspender el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** y en qué momento hacerlo. **SUNITER®/Sunitinib** puede tomarse con o sin alimentos.

Su médico le solicitará análisis de sangre antes de cada ciclo de tratamiento para controlar los efectos adversos.

**Si toma más SUNITER®/Sunitinib del que debe**

Si usted ha tomado accidentalmente más cápsulas que las que debe tomar, consulte a su médico inmediatamente. Puede que requiera atención médica.

**Si olvida tomar SUNITER®/Sunitinib**

Si olvida una dosis antes de las 12 horas de la próxima toma, tome la dosis omitida inmediatamente. Si olvida una dosis por más de 12 horas, tome la próxima dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Pharm. Julianna Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SUNITER®/Sunitinib?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Debe contactar inmediatamente a su médico si experimenta alguno de estos efectos adversos graves (ver también ítem 2).

A continuación, se describen los efectos adversos que podría presentar.

- **Problemas cardíacos.** Consulte con su médico si se encuentra muy cansado, tiene falta de aire, o los pies y los tobillos hinchados. Pueden ser síntomas de problemas de corazón que pueden incluir insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía.
- **Alteraciones en el ritmo cardíaco.** Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados prolongación QT pueden causar latidos cardíacos irregulares, que en algunos casos han sido mortales. Su médico puede solicitarle electrocardiogramas o análisis de sangre (electrolitos) para evaluar estos problemas durante su tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. Informe inmediatamente a su médico si se siente mareado, o se desmaya o siente latidos anormales en su corazón (irregulares o rápidos).
- **Aumento de la tensión arterial.** La tensión arterial alta es común con **SUNITER®/Sunitinib**, y a veces, puede ser grave. Siga las instrucciones de su médico para el control regular de su tensión arterial. Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta o si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas: dolor de cabeza severo, aturdimiento, mareos o cambios en la visión. Su médico puede recetarle medicamentos para tratar la tensión arterial alta, o suspender temporalmente su tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** hasta que controle la presión.
- **Problemas pulmonares o respiratorios.** Consulte con su médico si desarrolla tos, dolor en el pecho, aparición repentina de problemas para respirar o expectora sangre. Pueden ser síntomas de una situación denominada embolismo pulmonar que ocurre cuando las arterias que llevan la sangre a los pulmones se bloquean por coágulos provenientes de otras partes del cuerpo como las venas de las piernas.
- **Alteraciones renales.** Consulte con su médico si experimenta retención de líquidos, o disminución en la cantidad de orina, ya que pueden ser síntomas de insuficiencia renal.
- **Problemas hepáticos.** El tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** puede provocar problemas hepáticos graves, que podrían ser fatales. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**: picazón, ojos o piel amarillos, orina oscura, dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago. Su médico debe realizarle análisis de sangre para verificar su función hepática antes de comenzar y durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. Su médico puede indicarle que deje de tomar **SUNITER®/Sunitinib** de manera temporal o permanente si tiene problemas hepáticos.
- **Sangrados.** Consulte con su médico si tiene alguno de estos síntomas o sangrado grave, que pueden llevar a la muerte, durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**: dolor de estómago (abdomen) muy intenso, vómitos con sangre, materia fecal negra y viscosa, orina con sangre, dolor de cabeza o algún cambio en su estado mental, tos con expectoración sanguinolentas. Su médico puede solicitarle análisis de sangre para monitorear el sangrado.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

- **Problemas estomacales e intestinales graves, que a veces pueden llevar a la muerte.** Algunas personas han presentado perforaciones en el estómago o el intestino, o han desarrollado una abertura anormal entre el estómago y el intestino (fístula). Consulte inmediatamente a su médico si durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** presenta dolor abdominal severo o que no desaparece.
- **Destrucción del tumor produciendo una perforación en el intestino.** Consulte con su médico si tiene dolor abdominal muy intenso, fiebre, náuseas, vómitos, materia fecal con sangre o cambios en los hábitos de deposiciones.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** El SLT es causado por la destrucción rápida de las células tumorales. El SLT puede causar insuficiencia renal (con necesidad de diálisis), ritmo cardíaco anormal, convulsiones y en ocasiones la muerte. Su médico puede solicitarle análisis de sangre para verificar si presenta SLT.
- **Microangiopatía trombótica (MAT) incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH).** MAT es una condición que involucra lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños y la formación de coágulos de sangre que pueden ocurrir en su tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. MAT está acompañado por una disminución de glóbulos rojos y las células involucradas en la coagulación. MAT puede dañar órganos de su cuerpo, como el cerebro y los riñones, y en ocasiones puede causar la muerte. Su médico puede suspenderle el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** en caso de desarrollar MAT.
- **Proteínas en orina.** Algunas personas en tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** han presentado proteínas en la orina, en algunos casos asociadas a problemas renales que pueden causar la muerte. Su médico controlará este problema. En caso de que presente muchas proteínas en su orina, su médico le indicará suspender el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**.
- **Reacciones graves en piel y boca.** El tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** puede provocar reacciones cutáneas severas que pueden desencadenar la muerte, que incluyen: erupción cutánea grave con ampollas o descamación de la piel; llagas o úlceras dolorosas en la piel, labios o dentro de la boca; daño tisular (fascitis necrosante). En caso de presentar algún signo o síntoma de reacciones cutáneas severas, consulte inmediatamente al médico.
- **Problemas de tiroides.** Durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**, su médico puede realizarle estudios para controlar la función tiroidea. Consulte a su médico en caso de presentar alguno de los siguientes signos y síntomas durante su tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**: cansancio que empeora y no desaparece, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento o pérdida de peso, pérdida de apetito, depresión, alteración de la temperatura corporal, períodos menstruales irregulares o falta de menstruación, nerviosismo o agitación, temblores, sudoración, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, pérdida de cabello, diarrea.
- **Bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).** El tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** puede disminuir el nivel de azúcar en sangre, pudiendo causarle pérdida de conocimiento, o necesidad de ser hospitalizado. Los bajos niveles de azúcar en sangre pueden ser más severos en personas con diabetes que toman medicamentos antidiabéticos. Durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** su médico controlará regularmente el nivel de azúcar en su sangre y es

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Fernando Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

posible que deba ajustar la dosis de sus medicamentos antidiabéticos. Los signos y síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, irritabilidad, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, hambre, latidos cardíacos rápidos, sudoración, nerviosismo. Si durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** presenta alguno de los signos o síntomas anteriormente mencionados, llame inmediatamente a su médico.

- **Problemas de mandíbula (osteonecrosis).** En algunas personas tratadas con **SUNITER®/Sunitinib** se han presentado problemas graves en la mandíbula. Ciertos factores de riesgo, como tomar medicamentos como bisfosfonatos (usados para disminuir la probabilidad de fracturas en pacientes con osteoporosis o metástasis óseas) o tener una enfermedad dental pueden aumentar su riesgo de presentar osteonecrosis. Su médico puede indicarle que realice una consulta con el odontólogo antes de comenzar a tomar **SUNITER®/Sunitinib**. Su médico puede indicarle que, en caso de ser posible, durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** evite procedimientos dentales, especialmente si está recibiendo un medicamento con bisfosfonato por vena (vía intravenosa).

- **Problemas de cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**, las heridas pueden no sanar adecuadamente. Informe a su médico si tiene programada alguna cirugía, antes de comenzar o durante el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib**. Su médico puede indicarle que deje de tomar **SUNITER®/Sunitinib** por un tiempo si van a realizarle ciertos tipos de cirugía. Su médico le informará cuándo retomar el tratamiento con **SUNITER®/Sunitinib** luego de la cirugía.

**Los efectos adversos observados en el tratamiento con *SUNITER®/Sunitinib* se clasifican según frecuencia e incluyen:**

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o glóbulos blancos incluidos los neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que defiende al organismo de las infecciones).
- Dificultad para respirar.
- Tensión arterial alta (hipertensión arterial).
- Cansancio extremo, pérdida de fuerza.
- Hinchazón rápida de tejidos causada por líquidos en la piel y alrededor del ojo, erupción alérgica grave.
- Dolor/ irritación bucal, llagas en la boca, inflamación y sequedad en la boca, alteraciones del gusto, malestar en el estómago, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dolor o distensión abdominal, pérdida o disminución del apetito.
- Disminución de la actividad de la glándula tiroides (hipotiroidismo).
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Sangrado de la nariz.
- Dolor de espalda, dolor de las articulaciones.
- Dolor en brazos y piernas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

- Piel amarilla/decoloración de la piel, exceso de pigmentación de la piel, cambio en el color de pelo, erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, erupción, sequedad de la piel.
- Tos.
- Fiebre.
- Dificultad para conciliar el sueño.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Coágulos en los vasos sanguíneos.
- Disminución de la cantidad de sangre que llega al músculo cardíaco debido a la obstrucción o constricción de las arterias coronarias.
- Dolor en el pecho.
- Disminución en la cantidad de sangre que bombea el corazón.
- Retención de líquidos incluido en las membranas que recubren los pulmones (derrame pleural).
- Infecciones.
- Disminución de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia). Consulte a su médico tan pronto como sea posible si experimenta fatiga, palpitaciones, sudoración, hambre excesiva y alteraciones de la consciencia.
- Pérdida de proteínas en la orina, que puede asociarse a retención de líquidos.
- Síntomas gripales.
- Alteración de los análisis de sangre incluyendo las enzimas del páncreas y del hígado.
- Nivel elevado de ácido úrico en sangre.
- Hemorroides, dolor en el recto.
- Sangrado de las encías (gingival), dificultad para tragar.
- Sensación de quemazón o dolor en la lengua, inflamación de la mucosa del tracto digestivo, exceso de gases en el estómago o en el intestino.
- Pérdida de peso.
- Dolor en músculos y huesos (musculoesquelético), debilidad, fatiga muscular, espasmos musculares.
- Sequedad nasal, congestión nasal.
- Aumento del lagrimeo.
- Sensación anormal en la piel, sequedad de la piel, picazón, piel escamosa e inflamada, ampollas, acné, cambio de color de las uñas, caída del cabello.
- Sensación anormal en las extremidades.
- Sensibilidad disminuida/aumentada, especialmente al tacto.
- Ardor de estómago.
- Deshidratación.
- Sofocos.
- Coloración anormal de la orina.
- Depresión.
- Escalofríos.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- Infección de tejidos blandos potencialmente mortal, incluyendo de la región anogenital. Consulte con su médico inmediatamente si los síntomas de la infección aparecen alrededor de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

una herida en la piel, incluyendo dolor, enrojecimiento, hinchazón, drenaje de pus o sangre, o se acompaña de fiebre.

- Accidente cerebrovascular.
- Infarto de miocardio.
- Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT).
- Líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- Insuficiencia hepática.
- Dolor abdominal causado por la inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Destrucción del tumor produciendo un agujero en el intestino (perforación).
- Inflamación de la vesícula biliar, asociada o no a cálculos biliares (colecistitis).
- Fistula (conducto anormal que se forma desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel).
- Dolor en la boca, los dientes y/o el maxilar, inflamación o llagas en la boca, entumecimiento o una sensación de pesadez en el maxilar, caída de dientes. Todos ellos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Consulte con su médico y odontólogo inmediatamente si experimenta alguno de ellos.
- Aumento en la producción de hormonas tiroidea (hipertiroidismo).
- Problemas con la cicatrización de las heridas.
- Nivel elevado en sangre de la enzima del músculo creatinfosfoquinasa.
- Reacción inadecuada y excesiva a un alérgeno.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción grave cutánea y/o de las mucosas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Síndrome de lisis tumoral (SLT). Complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer causadas por los productos liberados por las células cancerígenas que mueren. Se manifiestan con: náuseas, falta de aire, latido cardíaco irregular, calambres musculares, convulsiones, oscurecimiento de la orina y cansancio, asociados a resultados anormales de laboratorio (niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo, y niveles bajos de calcio en sangre) que pueden dar lugar a disminución de la función renal llegando a cuadros de insuficiencia renal aguda.
- Rotura anormal de los músculos que puede conducir a problemas renales (rabdomiólisis).
- Alteraciones en el cerebro asociado a síntomas como dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de la visión (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).
- Ulceración dolorosa de la piel (pioderma gangrenoso).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Inflamación de la glándula tiroidea (tiroiditis).
- Daño en los vasos sanguíneos más pequeños conocido como microangiopatía trombótica (MAT).

**5. Sobredosificación con SUNITER®/Sunitinib**

No existe un antídoto específico para la sobredosis con **SUNITER®/Sunitinib** y el tratamiento de la misma consiste en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**SUNITER®**  
**SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
Cápsulas duras

sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante vómito o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de **SUNITER®/Sunitinib** y en otros casos no presentaron reacciones adversas.

Ante una eventual sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de *SUNITER®/Sunitinib***

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche. El vencimiento corresponde al último del día del mes de la fecha informada.

**7. Información adicional de *SUNITER®/Sunitinib***

**Composición**

***SUNITER®/ Sunitinib 12,5 mg:*** Cada cápsula contiene: **Sunitinib (como Sunitinib Malato) 12,5 mg.**  
**Excipientes:** manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azul brillante, colorante amaranto y gelatina.

***SUNITER®/ Sunitinib 25 mg:*** Cada cápsula contiene: **Sunitinib (como Sunitinib Malato) 25 mg.**  
**Excipientes:** manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow, colorante rojo F.D.Y C. N° 40 y Gelatina.

***SUNITER®/ Sunitinib 50 mg:*** Cada cápsula contiene: **Sunitinib (como Sunitinib Malato) 50 mg.**  
**Excipientes:** manitol, crosmarmelosa sódica, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina, colorante rojo F.D.Y C. N° 40, azorrubina laca aluminica, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y gelatina.

**Presentación de *SUNITER®/Sunitinib:***

***SUNITER®/Sunitinib 12,5 mg:*** Cada envase contiene 28 y 30 cápsulas duras.

***SUNITER®/Sunitinib 25 mg:*** Cada envase contiene 28 y 30 cápsulas duras.

***SUNITER®/Sunitinib 50 mg:*** Cada envase contiene 28 y 30 cápsulas duras.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvg@tuteur.com.ar](mailto:infofvg@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>***

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

IF-2019-75995576-APN-DGA#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46687722- TUTEUR - Inf pacientes - Certificado N58749.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 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: 2019.09.06 07:40:47 -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: 2019.09.06 07:40:53 -03'00'