



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-32319884-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-32319884-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada UNITIOB / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁSULAS DURAS / SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg; aprobada por Certificado N° 59.392.

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 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 Investigación Clínica y Gestión del 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 modificatorias.

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada UNITIOB / SUNITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁSULAS DURAS / SUNITINIB 12,5 mg, 25 mg y 50 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2023-112144764-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-112144824-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-112144789-

APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.392, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - 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-2023-32319884-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.02 19:21:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.02 19:21:20 -03:00



UNITIOB

**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS**

INFORMACION PARA EL PACIENTE

UNITIOB

L-MALATO DE SUNITINIB

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Este medicamento ha sido prescriptivo sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

COMPOSICION

Cada cápsula de UnitioB 12,5 – 25,0 – 50,0 mg contiene: Sunitinib (como sal L-malato), Manitol, Croscarmelosa sódica, Povidona K-30 y Estearato de magnesio.

La cápsula dura de UnitioB 12,5 y UnitioB 25 mg está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

La cápsula dura de UnitioB 50 mg está compuesta por: Carmoisina (CI 14720), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre UnitioB?

El Sunitinib puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Problemas severos de hígado, que pueden provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si usted desarrolla alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas del hígado durante el tratamiento con UnitioB:
 - Picazón
 - Piel u ojos amarillos
 - Orina oscura
 - Dolor o molestia en la parte superior derecha del área del estómago

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Su médico debe realizarle estudios de sangre, para controlar la función del hígado antes de empezar y durante el tratamiento con UnitioB. Su médico podría decirle de detener el tratamiento temporalmente, reducir la dosis o detenerlo permanentemente, si usted desarrolla problemas en el hígado.

¿QUE ES UNITIOB?

UnitioB es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes con:

- Un raro tipo de cáncer de estómago, intestino o esófago denominado GIST (por sus siglas en inglés) (tumores del estroma gastrointestinal) cuando:
 - El tratamiento con mesilato de Imatinib no detuvo el crecimiento del cáncer, o
 - Usted no puede tomar mesilato de Imatinib.
- Cáncer renal avanzado [carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC)].
- Adultos con cáncer de riñón, que no se haya diseminado (localizado), y que estén con riesgo de recurrencia de RCC, luego de la cirugía de riñón.
- Un tipo de cáncer pancreático conocido como tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés), que ha progresado y no puede ser tratados con cirugía.

Se desconoce si Sunitinib es seguro y efectivo en niños.

ANTES DE USAR UNITIOB

Antes de usar UnitioB debería informarle a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene hipertensión arterial.
- Tiene problemas de tiroides.
- Tiene antecedentes de hipoglucemia o diabetes.
- Tiene problemas de la función renal (diferentes al cáncer)
- Tiene problemas de hígado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene planes de cirugía o proceso dental. Debe interrumpir la toma de UnitioB por lo menos 3 semanas antes de la cirugía programada.
- Sufre convulsiones.
- Tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, insensibilidad o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente.
- Está embarazada, puede estar embarazada o planea estarlo. UnitioB puede perjudicar a su hijo no nacido.

Mujeres con posibilidad de embarazo.

- Su médico debe hacerle un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con UnitioB.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, y hasta por lo menos 4 semanas luego de la última dosis de UnitioB.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

- Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con Unitiob.

Los hombres con parejas femenina que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 7 semanas luego de la última dosis de Unitiob. Sunitinib puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico, si esto es una preocupación para usted.

- Esta amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento con Unitiob y hasta por lo menos 4 semanas (1 mes), luego de la última dosis.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando Unitiob. Los mismos deberían contactar al médico que le prescribió Unitiob antes de cualquier cirugía, o procedimiento médico o dental.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Utilizar Unitiob con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios.

Puede tener un mayor riesgo de problemas óseos severos en la mandíbula (osteonecrosis) si toma Unitiob y un tipo de medicamento denominado bifosfonato. Informe especialmente a su médico, si usted está tomando o tomó medicinas para la osteoporosis. Sepa que medicamentos está recibiendo. Tenga una lista de los mismos para mostrarle a su médico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

¿CÓMO USAR UNITIOB?

- Tome Unitiob exactamente como se lo informó su médico.
- Tome Unitiob una vez por día con o sin alimentos.
- Si toma Unitiob por GIST o RCC, normalmente lo tomará por 4 semanas (28 días) y después descansará por 2 semanas (14 días). Esto es un ciclo de tratamiento. Usted deberá repetir este ciclo tantas veces como su médico lo indique.
- Si toma Unitiob para pNET, tómelo una vez por día hasta que su médico le indique lo contrario.
- No tome jugo de pomelo ni ingiera pomelo durante el tratamiento con Unitiob. Puede provocar que tenga demasiada concentración de Sunitinib en su organismo.
- Su médico puede pedirle estudios de sangre antes de cada ciclo de tratamiento, para controlar presencia de efectos indeseables.
- Si olvida tomar una dosis antes de las 12 horas, tómela tan pronto lo recuerde. Si olvida tomar una dosis luego de las 12 horas, sólo tome su próxima dosis en el horario regular. No tome la dosis olvidada de Unitiob. Informe a su médico de cualquier dosis olvidada.
- Llame a su médico inmediatamente si tomó demasiado Unitiob.

EFFECTOS INDESEABLES

Unitiob puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Problemas cardíacos: Estos pueden incluir insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco y problemas en el músculo cardíaco (cardiomiopatía) que puedan provocar la muerte. Informe a su médico si se

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

siente cansado, con falta de aire o tiene los pies o tobillos hinchados. Su médico podría detener el tratamiento con Unitiob si usted presenta signos o síntomas de falla cardíaca.

- Cambios anormales en el ritmo cardíaco. Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados “prolongación QT”, puede causar ritmos cardiacos irregulares que pueden amenazar su vida. Su médico puede requerir electrocardiogramas y pruebas de sangre (electrolitos) para buscar estos problemas durante su tratamiento con Unitiob. Informe a su médico si se siente mareado, débil, o tiene latidos anormales mientras toma Unitiob.
 - Se siente débil o aturdido, o se desmaya.
 - Siente que su ritmo cardiaco es irregular o está acelerado.
 - Mareos.
- Hipertensión arterial: La hipertensión arterial alta es común con Unitiob y, a veces, puede ser grave. Siga las instrucciones de su médico, para controlar su presión arterial regularmente. Informe a su médico si presenta hipertensión, o si presenta los siguientes signos o síntomas de hipertensión:
 - Dolor de cabeza grave.
 - Mareos.
 - Cambios en la visión.
 - Aturdimiento.

Su médico puede prescribirle medicamento/s para tratar la hipertensión, si fuera necesario.

Su médico podría detener temporalmente el tratamiento con Unitiob, hasta que la hipertensión sea controlada.

- Problemas de sangrado: Los problemas de sangrado son comunes con Unitiob, pero Unitiob puede causar problemas de sangrado que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas o problemas serios de sangrado durante el tratamiento con Unitiob:
 - Dolor e hinchazón en el estómago, (abdomen).
 - Vómitos con sangre.
 - Deposiciones negras o pegajosas.
 - Orina con sangre.
 - Dolor de cabeza.
 - Cambios en el estado mental.
 - Tos con sangre.

Su médico:

- Le informara de otros síntomas a los que debería estar atento.
- Puede requerir hacerle pruebas de sangre, para controlar el sangrado.
- Problemas estomacales e intestinales graves, que a veces pueden llevar a la muerte: Algunas personas han tenido desgarros en el estómago o en el intestino (perforación) o han desarrollado una abertura anormal entre el estómago y el intestino (fístula). Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) que no desaparece o es grave durante el tratamiento con Unitiob.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

- Síndrome de lisis tumoral (SLT): El SLT está causado por una ruptura rápida de las células cancerosas y puede provocar la muerte. El SLT puede provocar falla renal y necesidad de tratamiento con diálisis, ritmo cardiaco anormal, convulsiones, y algunas veces la muerte. Su médico puede indicarle análisis de sangre para buscar SLT.
- Cambios anormales en el cerebro (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible – SLPR): El SLPR puede causar una colección de síntomas incluidos los dolores de cabeza, confusión, y perdida de la visión. Algunas personas que tomaron sunitinib desarrollaron SLPR que puede conducir a la muerte.
- Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo purpura trombocitopenia trombótica (PTT) y Síndrome urémico hemolítico (SUH). MAT es una condición que incluye lesión de los vasos más pequeños que resulta y coágulos de sangre que pueden ocurrir mientras se toma Unitioib. Es acompañada de una disminución de células rojas y las células involucradas en la coagulación. MAT puede ocasionar daño en órganos tales como cerebro y riñones y puede provocar a veces la muerte.
- Proteínas en su orina: Algunas personas que han tomado Unitioib han desarrollado proteínas en la orina y, en algunos casos, problemas renales que pueden causar la muerte. Su médico le hará exámenes por este problema. Si hay demasiada proteína en su orina, su médico puede indicarle que deje de tomar Unitioib.
- Reacciones serias en la piel y boca: Unitioib puede causar reacciones serias en la piel que pueden causar la muerte incluyendo:
 - Erupción grave en la piel con ampollas o descamación.
 - Ulceras o llagas dolorosas sobre la piel, labios o en el interior de la boca.
 - Daño en el tejido (fascitis necrótica).

Si usted desarrolla algún signo o síntomas de reacción seria en la piel, deje de tomar Unitioib y avise inmediatamente a su médico, u obtenga asistencia urgente.

- Problemas de glándula tiroideas: su médico puede realizarle pruebas para controlar la función de su tiroides durante el tratamiento con Unitioib. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con Unitioib.
 - Cansancio que empeora y no resuelve
 - Pérdida de apetito
 - Intolerancia al calor
 - Se siente nervioso o agitado, tiene temblores
 - Sudoración
 - Náuseas o vómitos
 - Diarrea
 - Aumento de la frecuencia cardíaca
 - Aumento o pérdida de peso
 - Depresión
 - Periodo menstrual irregular o interrupción del periodo menstrual
 - Cefalea
 - Caída del cabello
- Niveles bajos de glucosa (hipoglucemia): Bajos niveles de glucosa en sangre pueden ocurrir con Unitioib, y esto puede causarle pérdida de la conciencia, o que necesite ser hospitalizado. La

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

hipoglucemia con UnitioB puede ser peor en pacientes con diabetes o que toman medicación anti-diabética. Su médico debería controlar sus niveles de glucosa en sangre regularmente durante el tratamiento con UnitioB y puede necesitar ajustar la dosis de su medicación anti-diabética. Los signos y síntomas de hipoglucemia son:

- Cefalea
- Somnolencia
- Debilidad
- Mareos
- Confusión
- Irritabilidad
- Sensación de hambre
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sudoración
- Nerviosismo

Llame a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de niveles bajos de glucosa en la sangre durante su tratamiento con UnitioB.

- Problemas en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis): Pueden aparecer problemas severos en la mandíbula cuando toma UnitioB. Ciertos factores de riesgo, como tomar un medicamento con bifosfonato o tener una enfermedad dental pueden aumentar su riesgo de desarrollar osteonecrosis. Su médico puede indicarle que visite a su dentista antes de comenzar a tomar UnitioB. Su médico puede indicarle que evite procedimientos dentales, de ser posible, durante su tratamiento con UnitioB, especialmente si está recibiendo un medicamento con bifosfonato por vía intravenosa. Avise a su médico si tiene planes de realizar un procedimiento odontológico antes o durante el tratamiento con UnitioB.
 - Usted debe interrumpir el tratamiento con UnitioB por lo menos 3 semanas antes de cualquier procedimiento dental.
 - Su médico debe informarle cuando tiene que iniciar nuevamente el tratamiento con UnitioB luego del procedimiento dental.
- Trastornos de la cicatrización de heridas: Algunas personas en tratamiento con sunitinib presentaron trastornos de la cicatrización de heridas. Informe a su médico si se ha sido sometido o tiene planes de someterse a cualquier cirugía, antes de comenzar o durante el tratamiento con UnitioB.
 - Usted debe interrumpir el tratamiento con UnitioB 3 semanas antes de cualquier cirugía planeada.
 - Su médico debe informarle, cuando tiene que iniciar nuevamente el tratamiento con UnitioB luego de la cirugía.

Los efectos indeseables comunes de UnitioB incluyen:

- Cansancio
- Debilidad
- Diarrea
- Dolor, inflamación o ulceraciones en la boca
- Náuseas

UNITIOB

**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS**

- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Vómitos
- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Ampollas o erupciones en las palmas de las manos o plantas de los pies
- Hipertensión
- Cambios en el gusto
- Bajo recuento de plaquetas

El medicamento UnitioB es amarillo, y puede hacer que su piel parezca amarilla. El color de su piel y cabello puede aclararse. UnitioB puede ocasionar otros problemas de piel, incluyendo: Sequedad, engrosamiento o formación de grietas en la piel.

Estos no son todos los posibles efectos indeseables de UnitioB. Para mayor información, pregúntele a su médico.

SOBREDOSIFICACION

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

- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

UnitioB 12,5 mg: envase de 28 cápsulas.

UnitioB 25,0 mg: envase con 28 cápsulas.

UnitioB 50,0 mg: envase con 28 cápsulas.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR UNITIOB?

"Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original"

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.



UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Certificado N° 59.392

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”

Última Actualización: Marzo 2023



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-32319884 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:04 -03:00

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

PROYECTO DE PROSPECTO

UNITIOB

L-MALATO DE SUNITINIB

Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de UnitioB 12,5 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	12,50 mg
Manitol	28,10 mg
Croscarmelosa sódica	2,50 mg
Povidona K-30	2,10 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de UnitioB 25,0 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	25,00 mg
Manitol	56,20 mg
Croscarmelosa sódica	5,00 mg

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Povidona K-30	4,20 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de Unitiob 50,0 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	50,00 mg
Manitol	112,40 mg
Croscarmelosa sódica	10,00 mg
Povidona K-30	8,40 mg
Estearato de magnesio	2,40 mg

La cápsula dura está compuesta por: Carmoisina (CI 14720), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros inhibidores de la proteinquinasa, código ATC: L01EX01.

INDICACIONES

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

Unitiob está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC).

Unitiob está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

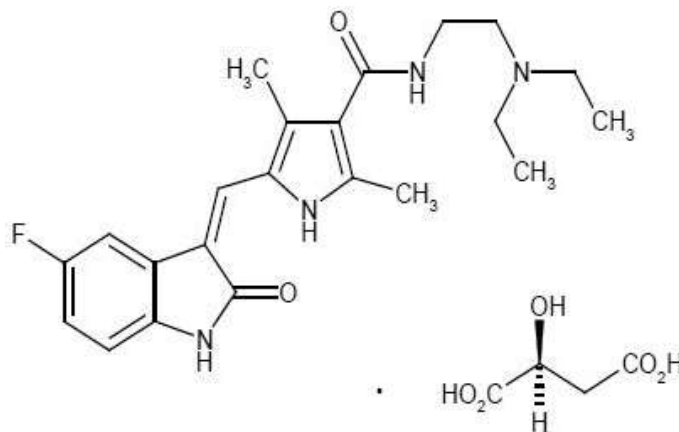
Unitiob está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecales, localmente avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

Unitiob (L-malato de sunitinib) es suministrado como cápsulas duras conteniendo la cantidad de L-malato de sunitinib equivalente a 12,5 mg, 25,0 mg o 50,0 mg de sunitinib base libre, conjuntamente con Manitol, Croscarmelosa sódica, Povidona K-30 y Estearato de Magnesio como ingredientes inactivos.

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



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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

Sunitinib inhibió la fosforilación de múltiples RTKs (PDGFR β , VEGFR2, KIT) en xenoinjertos tumorales que expresan blancos de RTK *in vivo* y demostró la inhibición del crecimiento tumoral o regresión del tumor y/o inhibió las metástasis en algunos modelos experimentales de cáncer. Se demostró que sunitinib posee la habilidad para inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan blancos irregulares de los RTKs (PDGFR, RET, o KIT) *in vitro* y para inhibir la angiogénesis tumoral *in vivo* dependientes de PDGFR β y VEGFR2.

Relación exposición-respuesta

Según análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales, hubo relación entre los cambios en diferentes criterios de valoración farmacodinámicos (por ejemplo, criterios de valoración de seguridad y eficacia) a lo largo del tiempo y las exposiciones plasmáticas a sunitinib.

Electrofisiología cardíaca

Sunitinib puede causar la prolongación del intervalo QT de manera dosis dependiente, lo que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida *Torsade de Pointes*.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (Tiempo máximo de concentración en plasma, T_{max}) luego de la administración oral. La administración de una sola dosis de sunitinib 50 mg en conjunto con comidas altas en grasas y altas en calorías (que consiste en aproximadamente 150 calorías proteicas y entre 500 a 600 calorías grasas) en pacientes sanos no produjeron efectos clínicos significativos sobre la exposición de sunitinib o sus metabolitos.

Distribución: La unión de sunitinib y su metabolito principal a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 95 y 90%, respectivamente, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 - 4000 ng/mL. El volumen aparente de distribución (Vd/F) de sunitinib fue de 2230 L. En el rango de dosis de 25 – 100 mg (0.5 a 2 veces la dosis diaria recomendada aprobada de 50 mg), el área bajo la curva (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente con la dosis.

Metabolismo: Sunitinib se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, para producir su metabolito activo principal, el cual es posteriormente metabolizado por la enzima CYP3A4. El metabolito activo principal constituye del 23% al 37% de la exposición total. Luego de la administración de una dosis radiomarcada, sunitinib y su metabolito activo fueron los principales compuestos identificados en el plasma, representando el 92 % de la radioactividad.

Eliminación: La principal vía de eliminación es a través de las heces. Luego de la administración de una dosis radiomarcada de sunitinib, aproximadamente el 61% de la dosis fue recuperada en las heces y 16% en orina. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales componentes relacionados con el fármaco identificados en orina y heces, representando el 86,4% y 73,8% de la radioactividad, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y en las heces, pero en general no se encontraron en el plasma. El clearance oral total (CL/F) osciló entre 34 y 62 L/h con una variabilidad interpaciente del 40%.

Luego de la administración de una dosis oral única a voluntarios sanos, las vidas medias terminales de sunitinib y su metabolito activo principal son de aproximadamente 40 a 60 horas y 80 a 110 horas, respectivamente. Con la administración diaria reiterada, sunitinib se acumula de tres a cuatro veces, mientras que el metabolito principal se acumula de siete a diez veces. Las concentraciones de sunitinib en el estado basal y de su metabolito activo principal se alcanzan dentro de los 10 a 14 días. Para el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo oscilaron entre 62,9 y 101 ng/mL. No se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o del metabolito activo principal con la administración diaria reiterada o con ciclos reiterados en los regímenes de dosis evaluadas.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de sunitinib o del metabolito activo principal en función de la edad (de 18 a 84 años), el peso corporal (de 34 a 168 kg), la raza (blanca, negra, asiática), el sexo, el puntaje del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Grupo Cooperativo de Oncología del Este), la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se pronosticaron ni observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de sunitinib o su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr de 50 a 80 ml/min), moderada (CLcr de 30 a <50 ml/min) o grave (CLcr <30 ml/min) que no están en diálisis, en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Aunque sunitinib no se eliminó mediante hemodiálisis, la exposición sistémica a sunitinib fue un 47 % menor en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis en comparación con pacientes con función renal normal.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética en 2 ensayos abiertos en pacientes de 2 años a <17 años. El aclaramiento aparente y el volumen de distribución normalizado para el área de superficie corporal de sunitinib y su metabolito activo principal fueron menores en los pediátricos en comparación con los adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Unitiob para el tratamiento de los tumores de estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado (CCR) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Unitiob puede ingerirse con o sin alimento.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

La dosis recomendada de Unitiob para el tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales (CCR) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) durante 9 ciclos de 6 semanas. Unitiob puede ingerirse con o sin alimento.

La dosis recomendada de Unitiob para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) es de 37,5 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Unitiob puede ser ingerido con o sin alimento.

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

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

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS

Modificación de la dosis por reacciones adversas

Para el manejo de las reacciones adversas, las modificaciones de dosis recomendadas se proporcionan en la tabla 1. La tabla 2 proporciona las reducciones de dosis de Unitiob recomendadas para las reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis de Unitiob recomendadas para las reacciones adversas.

Reacción Adversa	Gravedad	Modificación de Dosis
Hepatotoxicidad	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspender hasta la resolución a grado 0 a 1 o al valor inicial. ● Reanudar en dosis reducida. ● Para grado 3 recurrente, discontinuar permanentemente.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Discontinuar permanentemente

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Eventos cardiovasculares	Miocardiopatía asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 20 % pero inferior al 50 % por debajo del valor inicial o por debajo del límite inferior normal si no se obtuvo el valor inicial)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta la resolución a grado 0 a 1 o al valor inicial. • Reanudar con dosis reducida.
	Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clínicamente manifestada	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente.
Hipertensión	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta la resolución a grado 0 a 1 o al valor inicial. • Reanudar con dosis reducida.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente.
Eventos hemorrágicos	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta la resolución a grado 0 a 1 o al valor inicial. • Reanudar con dosis reducida o discontinuar dependiendo en la severidad y la persistencia de la reacción adversa.
Microangiopatía trombótica	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente.
Proteinuria o síndrome nefrótico	3 o más gramos de proteinuria en 24 horas en ausencia de síndrome nefrótico	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta la resolución a grado 0 a 1 o al valor inicial. • Reanudar con dosis reducida.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

	Síndrome nefrótico o proteinuria recurrente de 3 o más gramos por 24 horas a pesar de las reducciones de dosis	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar permanentemente.
Toxicidades dermatológicas Eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), fascitis necrotizante	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar permanentemente.
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar permanentemente.
Osteonecrosis de la mandíbula	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> No se ha establecido la seguridad de la reanudación de sunitinib después de la osteonecrosis. Reanudar con dosis reducida o discontinuar dependiendo en la severidad y la persistencia de la reacción adversa.
Trastornos de la cicatrización de heridas	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> No se ha establecido la seguridad de la reanudación de sunitinib después de la resolución de la cicatrización de heridas. Reanudar con dosis reducida o discontinuar dependiendo en la severidad y la persistencia

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

		de la reacción adversa.
--	--	-------------------------

Tabla 2. Reducción de la dosis de UnitioB recomendada para las reacciones adversas.

Indicaciones	GIST	RCC		pNET
		RCC Avanzado	Como adyuvante	
Primera reducción de la dosis	37.5 mg una vez al día	37.5 mg una vez al día	37.5 mg una vez al día	25 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	25 mg una vez al día	25 mg una vez al día	NA	NA

Modificación de la dosis por interacciones medicamentosas

Inhibidores potentes del CYP3A4

Seleccione un medicamento concomitante alternativo con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si no puede evitarse la coadministración de UnitioB con un inhibidor potente del CYP3A4, considere una reducción de la dosis de UnitioB a una dosis mínima como se describe a continuación:

- GIST y CCR: 37,5 mg por vía oral una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de descanso (esquema 4/2).
- pNET: 25 mg por vía oral una vez al día.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Inductores potentes del CYP3A4

Seleccione un medicamento concomitante alternativo con un potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. Si no se puede evitar la coadministración de Unitiob con un inductor potente del CYP3A4, considere un aumento de la dosis de Unitiob hasta una dosis máxima como se describe a continuación:

- GIST y CCR: 87,5 mg por vía oral una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de descanso (esquema 4/2)
- pNET: 62,5 mg por vía oral una vez al día

Si se aumenta la dosis de Unitiob, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas.

Modificación de la dosis por enfermedad renal terminal en hemodiálisis

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Sin embargo, dada la menor exposición en comparación con los pacientes con función renal normal, las dosis posteriores pueden aumentarse gradualmente hasta 2 veces en función de la seguridad y la tolerabilidad.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Se ha observado hepatotoxicidad en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han notificado muertes.

Hepatotoxicidad

Unitiob puede ocasionar hepatotoxicidad severa, resultando en insuficiencia hepática o muerte. La insuficiencia hepática ha ocurrido con una incidencia <1% en ensayos clínicos. Los signos de insuficiencia hepática incluyen ictericia, aumento de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia junto

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

con encefalopatía, coagulopatía y/o insuficiencia renal. Se deben monitorear las pruebas de la función hepática (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], y la bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de Unitiob en caso de hepatotoxicidad de grado 3 hasta la resolución al grado ≤ 1 o a los valores antes del comienzo del tratamiento, luego reanudar la administración de Unitiob con una dosis reducida. Discontinuar el tratamiento con Unitiob en los pacientes con hepatotoxicidad de grado 4, en pacientes sin resolución de la hepatotoxicidad de grado 3, en pacientes que sufren posteriormente cambios severos en las pruebas de la función hepática y en pacientes que presenten otros signos y síntomas de insuficiencia hepática.

No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALT o AST $> 2,5$ x límite superior normal (LSN) o $> 5,0$ x LSN y metástasis hepáticas.

Eventos Cardiovasculares

Discontinuar Unitiob ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Interrumpir Unitiob y/o reducir la dosis en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC, con una fracción de eyección de $>20\%$ pero $<50\%$ por debajo del valor inicial o por debajo del límite inferior normal, si no se ha obtenido la fracción de eyección inicial.

Se deben considerar evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), según esté clínicamente indicado. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva mientras reciben Unitiob.

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

En pacientes tratados con sunitinib (N=7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 3% de los pacientes experimentaron insuficiencia cardíaca; 71% de los pacientes con insuficiencia cardíaca fueron documentados como recuperados. Se reportó insuficiencia cardíaca fatal en menos del 1% de los pacientes.

En el estudio de tratamiento adyuvante de CCR, 11 pacientes en cada grupo experimentaron una fracción de eyección disminuida que cumplía con los criterios de CTCAE de grado 2 (FEVI 40-50% y una disminución del 10-19% desde el valor inicial). Ningún paciente tuvo una disminución de grado

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

3-4 en la fracción de eyección. Las fracciones de eyección de tres pacientes en el grupo que recibió sunitinib y dos pacientes en el grupo placebo no regresaron a $\geq 50\%$ o a los valores iniciales, en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió sunitinib fue diagnosticado con ICC.

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

Prolongación de intervalo QT y torsión de puntas.

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

Se debe monitorear a los pacientes que presenten mayor riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT, incluidos pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que se encuentran bajo tratamiento antiarrítmico, pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteraciones de los electrolitos. Al administrar sunitinib, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (Magnesio, Potasio) durante el tratamiento. Cuando existan tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con drogas que se conozca que prolonguen el intervalo QT, este último se debe controlar más frecuentemente, y la reducción de la dosis de Unitiob debe ser.

Hipertensión arterial

Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes al inicio del tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Iniciar y/o ajustar el tratamiento antihipertensivo según corresponda. En caso de hipertensión grado 3, se recomienda la suspensión temporaria de Unitiob hasta la resolución a grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. En los pacientes que desarrollen hipertensión de grado 4, Unitiob debe ser suspendido definitivamente.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

En pacientes tratados con sunitinib (N=7527) para GIST, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 29% de los pacientes experimentaron hipertensión. Se informó hipertensión de grado 3 en el 7% de los pacientes y se informó hipertensión de grado 4 en el 0,2% de los pacientes.

Eventos Hemorrágicos y perforación de vísceras

Los eventos hemorrágicos, alguno de ellos fatales, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales.

En pacientes tratados con sunitinib (N=7527) para GIST, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% de los pacientes experimentaron un evento de grado 3 o 4. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común y la hemorragia gastrointestinal fue el evento grado 3 a 5 más común.

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

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

La evaluación clínica de los eventos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriados y exámenes físicos. Interrumpir el tratamiento con UnitioB para eventos hemorrágicos de grado 3 o 4 hasta la resolución al grado ≤ 1 o al valor de inicio, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. UnitioB debe ser suspendido definitivamente en aquellos pacientes sin resolución de los eventos hemorrágicos de grado 3 o 4.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Casos de SLT, algunos con desenlace fatal, ocurrieron en los ensayos clínicos y fueron reportados en experiencias posteriores a la comercialización, primariamente en pacientes con carcinoma de células renales o GIST tratados con sunitinib. Los pacientes que generalmente están en riesgo de

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Monitorear a estos pacientes de cerca y tratarlos en base a la clínica.

Microangiopatía trombótica

Ocurrieron casos de microangiopatía trombótica (MAT) con sunitinib en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización; ya sea como monoterapia y en combinación con bevacizumab; que incluyeron púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico-hemolítico, y que pueden provocar insuficiencia renal o dar como resultado un desenlace fatal. UnitioB no está aprobado para el uso en combinación con bevacizumab. Se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado reversión de los efectos de la MAT luego de la discontinuación del tratamiento.

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales. Se debe monitorear a los pacientes para observar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. Realice análisis de orina al inicio y de forma periódica durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como este indicado clínicamente. Interrumpa la administración de UnitioB y reduzca la dosis durante la presencia de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe UnitioB en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de ≥ 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas a pesar de haber reducido la dosis. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad de un tratamiento continuado con sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

Toxicidades dermatológicas

Se han reportado casos de reacciones cutáneas severas, incluyendo EM, SSJ o NET (por ej. Erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), algunos de los cuales fueron fatales. Discontinuar permanentemente el tratamiento con UnitioB cuando se desarrollen estas reacciones adversas cutáneas severas.

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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han reportado casos de SLPR en <1% de los pacientes, algunos de los cuales fueron fatales. Los pacientes pueden presentar hipertensión, cefaleas, disminución del estado de alerta, función mental alterada, pérdida visual, incluyendo ceguera cortical. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico. Discontinúe Unitiob en pacientes que desarrollen SLPR.

Disfunción tiroidea

Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea al inicio, periódicamente durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Debe controlarse atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea, incluido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis durante el tratamiento con Unitiob. Se debe iniciar o ajustar el tratamiento para la disfunción tiroidea de acuerdo a la práctica médica estándar.

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

Hipoglucemia

Sunitinib puede generar hipoglucemia sintomática, que podría llevar a la pérdida de conciencia o requerir hospitalización. En los ensayos clínicos se observó hipoglucemia en 2% de los pacientes con CCR avanzado y GIST tratados con sunitinib (n=577) y en aproximadamente 10% de los pacientes con pNET tratados con sunitinib (n=83). En el estudio del tratamiento adyuvante para CCR, ningún paciente experimentó hipoglucemia. En los pacientes con pNET tratados con sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa anormales preexistentes en todos los pacientes que experimentaron hipoglucemia. La reducción en los niveles de glucosa en sangre puede empeorar en pacientes diabéticos. Se deben monitorear los niveles de glucosa en sangre regularmente, durante y luego de discontinuar el tratamiento con Unitiob. En pacientes con diabetes, se debe evaluar si debe ajustarse la dosis de drogas antidiabéticas para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se observó ONM en pacientes tratados con sunitinib. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades/procedimientos invasivos dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Se debe realizar un examen odontológico

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

antes del tratamiento con UnitioB y de forma periódica durante el mismo. Se debe recomendar a los pacientes sobre buenas prácticas de higiene bucal. De ser posible, interrumpa el tratamiento con UnitioB durante al menos 3 semanas antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos. Interrumpir UnitioB en caso de desarrollo de ONM hasta su resolución completa. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de sunitinib después de la resolución de la ONM.

Cicatrización de heridas

Se han reportado casos de trastornos de la cicatrización de heridas durante la terapia con sunitinib. Interrumpir el tratamiento con UnitioB por lo menos 3 semanas antes en pacientes que deben someterse a procedimientos de cirugía mayor. No administrar UnitioB por al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una cicatrización adecuada de las heridas. No se ha establecido la seguridad de reanudar el tratamiento con sunitinib luego de la resolución de complicaciones de la cicatrización de heridas.

Toxicidad embrio-fetal

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

Se debe advertir a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con UnitioB y durante 4 semanas después de la dosis final.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores potentes de CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Considerar una reducción de la dosis de sunitinib cuando se administre junto con inhibidores potentes de CYP3A4. La administración en forma conjunta de sunitinib con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 dio como resultado aumentos del 49%

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

y del 51% en los valores combinados (sunitinib + el metabolito activo principal) de C_{max} y $ABC_{0-\infty}$, respectivamente, luego de una dosis única de sunitinib en voluntarios sanos.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol puede aumentar las concentraciones de sunitinib. El pomelo puede **augmentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se deberá considerar una reducción de la dosis de UnitioB cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Inductores potentes del CYP3A4

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden **disminuir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. Considerar un aumento de la dosis de sunitinib cuando se administre junto con inductores potentes de CYP3A4. La administración en forma conjunta de sunitinib con el inductor potente de la CYP3A4, rifampicina, dio como resultado una reducción del 23% y del 46% en los valores combinados (sunitinib + metabolito activo principal) de C_{max} y $ABC_{0-\infty}$, respectivamente, luego de una dosis única de sunitinib cápsulas duras en voluntarios sanos.

La administración conjunta de sunitinib con inductores de la familia de la CYP3A4 por ejemplo dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan (hipérico) puede disminuir las concentraciones de sunitinib, este último de manera impredecible. Los pacientes que reciben sunitinib no deben ingerir Hierba de San Juan (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de sunitinib cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de CYP

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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Drogas que prolongan el intervalo QT

Unitiob está asociado a la prolongación del intervalo QTc. Controlar con una mayor frecuencia el intervalo QT mediante ECG en los pacientes que requieran tratamiento concomitante con medicaciones que prolongan el intervalo QT.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

EMBARAZO

Resumen de riesgo

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

En estudios animales de desarrollo y toxicidad reproductiva, la administración oral de sunitinib a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad (embrioletalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas en pacientes (DDR) de 50 mg, respectivamente. Se debe advertir a las mujeres embarazadas o las mujeres que puedan quedar embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Es riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos.

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, a las ratas hembra se les administró sunitinib oral (0,5; 1,5; 5,0 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg/día).

En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionofetal, se administró sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1,0; 5,0; 20,0 mg/kg/día) durante el período de organogénesis.

En ratas, se observó embrioletalidad y malformaciones esqueléticas de las costillas y las vértebras a la dosis de 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica ABC; combinado de sunitinib + metabolito activo primario; en pacientes a los que se administró la DDR). No se

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

observaron efectos fetales adversos en ratas a dosis $\leq 3,0$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). En conejos, se observó embrioletalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a $\geq 1,0$ mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la RDD de 50 mg/día).

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas. Los aumentos de peso corporal materno se redujeron durante la gestación y la lactancia a dosis $\geq 1,0$ mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). A 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR), se observaron pesos neonatales reducidos al nacer que persistieron en las crías de ambos sexos durante el predestete y en los machos durante el período postdestete. No se observaron efectos adversos en el desarrollo a dosis $\leq 1,0$ mg/kg/día.

LACTANCIA

No hay información sobre la presencia de sunitinib y sus metabolitos en la leche humana. sunitinib y sus metabolitos se excretaron en leche de rata a concentraciones hasta 12 veces mayores que en el plasma. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los infantes amamantados de pacientes que reciben sunitinib, se debe advertir a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con UnitioB y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Datos en animales

En las ratas hembra a las que se les administró 15,0 mg/kg durante el periodo de lactancia, sunitinib y sus metabolitos se excretaron en la leche en concentraciones hasta 12 veces más altas que en el plasma.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

En base a los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, sunitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba de embarazo

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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

ANTICONCEPCIÓN

Mujeres

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

Hombres

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

FERTILIDAD

En base a los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con UnitioB.

USO EN PEDIATRÍA

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

La seguridad y la farmacocinética de sunitinib se evaluaron en un estudio abierto (Estudio A) en pacientes pediátricos de 2 años a <17 años de edad (n=29) con tumores sólidos refractarios. Además, se evaluó la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de sunitinib en otro estudio abierto (Estudio B) en pacientes pediátricos de 2 años a <17 años de edad (n=27) con glioma de alto grado o ependimoma. La dosis máxima tolerada (DMT) normalizada por el área de superficie corporal (ASC) fue menor en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos. Sunitinib fue mal tolerado en los pacientes pediátricos. La aparición de cardiotoxicidad limitante de la dosis hizo que se modificara el estudio A para excluir a los pacientes con exposición previa a las antraciclinas o a la radiación cardíaca. No se notificaron respuestas en los pacientes de ninguno de los estudios.

El aclaramiento aparente y el volumen de distribución normalizado para el ASC de sunitinib y su metabolito principal activo fueron menores en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

No se ha estudiado adecuadamente el efecto sobre los cartílagos de crecimiento tibial abiertos en los pacientes pediátricos que recibieron sunitinib. Ver debajo los datos de toxicidad en animales jóvenes.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Datos de toxicidad en animales jóvenes.

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

USO EN ANCIANOS

De los 7527 pacientes que recibieron sunitinib que cursaban con GIST, RCC (avanzado y como adyuvante) o pNET, 32% tenían 65 años de edad o más, y el 7% tenían 75 años o más. Los pacientes de 65 años de edad o más tuvieron un mayor riesgo de incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 (67%) que los pacientes más jóvenes (60%).

En el estudio en pacientes con GIST, 73 pacientes (30%) de los que recibieron sunitinib tenían 65 años de edad o más. En el estudio en pacientes con RCC metastásico, 152 pacientes (41%) de los que recibieron sunitinib tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

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

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

No se requiere ajustar la dosis de inicio cuando se administra UnitioB a pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 50 – 80 mL/min), moderado (CLcr 30 – 50 mL/min) o severo (CLcr < 30 mL/min) que no están en diálisis. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Aunque el sunitinib no se eliminó a través de

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

la hemodiálisis, la exposición a sunitinib es 47% menor en pacientes con ERET en hemodiálisis en comparación con los pacientes con función renal normal. No se recomiendan un ajuste de la dosis para los pacientes con ERET en hemodiálisis.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El sunitinib y su metabolito principal son metabolizados principalmente por el hígado. La exposición sistémica después de la administración de una única dosis de sunitinib en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Clases A o B de Child-Pugh) resultó similar en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). Los estudios en pacientes oncológicos han excluido a pacientes con niveles de ALT o AST $> 2,5 \times \text{LSN}$ o $> 5,0 \times \text{LSN}$ a causa de metástasis hepáticas.

TOXICOLOGÍA NO CLINICA

El potencial carcinogénico del sunitinib se ha evaluado en 2 especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. Se hallaron resultados positivos similares en ambas especies. En los ratones transgénicos rasH2 se observaron carcinomas gastroduodenales y/o hiperplasia de la mucosa gástrica, así como un aumento de la incidencia de hemangiosarcomas de fondo a dosis diarias de sunitinib de $\geq 25 \text{ mg/kg/día}$ en estudios de 1 o 6 meses de duración. No se observaron cambios proliferativos en ratones transgénicos rasH2 a 8 mg/kg/día . Asimismo, en un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguidos de períodos libre de dosis de 7 días dio lugar a hallazgos de carcinoma duodenal a dosis tan bajas como 1 mg/kg/día [aproximadamente 0,9 veces el ABC combinado (exposición sistémica combinada de sunitinib más su metabolito activo) en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg]. Con la dosis alta de 3 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el ABC combinado en los pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg), aumentó la incidencia de tumores duodenales y se acompañó de hallazgos de hiperplasia de células mucosas gástricas y de una mayor incidencia de feocromocitoma e hiperplasia de la glándula suprarrenal.

El sunitinib no causó daños genéticos cuando se probó en ensayos *in vitro* [mutación bacteriana (prueba de Ames), aberración cromosómica de linfocitos humanos] y en una prueba *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata.

UNITIOB**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG****CAPSULAS DURAS**

En un estudio sobre la fertilidad de las hembras y el desarrollo temprano embrionario, se administró a ratas hembra sunitinib por vía oral (0,5, 1,5, 5 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del mismo. Se observó una pérdida preimplantación en las hembras a las que se les administró 5 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada de 50 mg). No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad con dosis $\leq 1,5$ mg/kg/día (aproximadamente igual al ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg). Además, se identificaron efectos sobre el sistema reproductor femenino en un estudio con monos a dosis repetidas por vía oral durante 3 meses (2, 6, 12 mg/kg/día). Se observaron cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) con 12 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg), mientras que se observaron cambios uterinos (atrofia endometrial) con ≥ 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg). Con la adición de atrofia vaginal, los efectos uterinos y ováricos se reprodujeron a 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces el ABC combinado en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg) en un estudio con monos de 9 meses de duración (0,3, 1,5 y 6 mg/kg/día administrados diariamente durante 28 días seguidos de un descanso de 14 días).

En un estudio de fertilidad en machos, no se observaron efectos reproductivos en ratas macho a las que se les administró 1, 3 o 10 mg/kg/día de sunitinib por vía oral durante 58 días antes del apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la cópula, los índices de concepción y la evaluación de los espermatozoides (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectados por el sunitinib a dosis ≤ 10 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 26 veces el ABC combinado en los pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**Hepatotoxicidad**

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad. Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato ante la presencia de signos o síntomas de hepatotoxicidad.

Eventos cardiovasculares

Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Prolongación QT y torsión de puntas

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

Hipertensión

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión. Recomendar a los pacientes que realicen controles de la presión arterial de rutina y que se comuniquen con su médico si la presión arterial está elevada o si experimentan signos o síntomas de hipertensión.

Eventos hemorrágicos

Advertir a los pacientes que UnitioB puede causar sangrado severo. Recomendar a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico ante la presencia de hemorragias o síntomas de sangrado.

Trastornos gastrointestinales

Advertir a los pacientes que los trastornos gastrointestinales con diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento pueden desarrollarse durante el tratamiento con UnitioB y que deben buscar atención médica inmediata si experimentan dolor abdominal persistente o severo, porque se han notificado casos de perforación gastrointestinal y fístula en pacientes que toman sunitinib .

Efectos y toxicidades dermatológicas

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

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Recomiende a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si desarrollan síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Disfunción tiroidea

Informar a los pacientes que Unitiob puede causar disfunción tiroidea. Recomendar al paciente que se comunique con su médico si aparecen síntomas de una función tiroidea anormal.

Hipoglucemia

Informar a los pacientes que Unitiob puede causar hipoglucemia grave y puede ser más grave en pacientes con diabetes que toman medicamentos antidiabéticos. Informar a los pacientes sobre los signos, síntomas y riesgos asociados con la hipoglucemia. Recomendar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si aparecen signos o síntomas graves de hipoglucemia.

Osteonecrosis de la mandíbula

Recomendar a los pacientes buenas prácticas de higiene oral e informar a su médico sobre cualquier procedimiento dental planeado. Recomendar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si aparecen signos o síntomas asociados con la osteonecrosis de la mandíbula.

Trastornos en la cicatrización de heridas

Informar a los pacientes que Unitiob puede alterar la cicatrización de heridas. Recomendar a los pacientes informar a su médico de cualquier procedimiento quirúrgico planeado.

Medicaciones concomitantes

Recomendar a los pacientes que informen a su médico del consumo de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos dietéticos.

Toxicidad embrio-fetal

Advertir a las mujeres que informen a su médico si están embarazadas o planean quedar embarazadas. Advertir sobre el riesgo para el feto y la posibilidad de pérdida del embarazo.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Recomendar a las mujeres que puedan quedar embarazadas a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de recibir la última dosis de Unitioib.

Recomendar a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 semanas después de recibir la última dosis de Unitioib .

Lactancia

Recomendar a las mujeres lactantes de no amamantar durante el tratamiento con Unitioib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Esterilidad

Informe a los pacientes que la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Unitioib.

Dosis omitida

Informar a los pacientes que olviden tomar una dosis de Unitioib durante menos de 12 horas del horario de la toma, que tomen la dosis omitida de inmediato. Informar a los pacientes que olviden tomar una dosis de Unitioib por más de 12 horas del horario de toma habitual, que tomen la próxima dosis programada a su horario habitual.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Hepatotoxicidad
- Eventos cardiovasculares
- Prolongación del intervalo QT y torsión de puntas
- Hipertensión
- Eventos Hemorrágicos
- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)
- Microangiopatía trombótica
- Proteinuria
- Toxicidades dermatológicas
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

- Disfunción tiroidea
- Hipoglucemia
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)
- Alteración en la cicatrización de heridas

Experiencia de los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en las Advertencias y Precauciones refleja la exposición a sunitinib en 7527 pacientes con GIST, RCC (avanzado y adyuvante) o pNET. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) fueron fatiga/astenia, diarrea, mucositis/estomatitis, náuseas, disminución del apetito/anorexia, vómitos, dolor abdominal, síndrome mano-pie, hipertensión, eventos hemorrágicos, disgeusia/alteración del gusto, dispepsia y trombocitopenia.

Tumor del estroma gastrointestinal

La seguridad de sunitinib se evaluó en el Estudio 1, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que pacientes con GIST previamente tratados recibieron sunitinib 50 mg diarios en el esquema 4/2 (n=202) o placebo (n=102). La mediana de la duración del tratamiento ciego del estudio fue de 2 ciclos para los pacientes que recibieron sunitinib (media: 3,0; rango: 1-9) y de 1 ciclo (media; 1,8; rango: 1-6) para los pacientes que recibieron placebo en el momento del análisis intermedio.

El 7% de los pacientes de la rama de sunitinib interrumpió el tratamiento de forma permanente debido a una reacción adversa. Se produjeron reducciones de dosis en el 11% e interrupciones de dosis en el 29% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La tabla 3 resume las reacciones adversas del Estudio 1.

UNITIOB

**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS**

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con GIST que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo* en el Estudio 1

Reacción adversa	GIST			
	Sunitinib (N=202)		Placebo (N=102)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Cualquier reacción adversa	94	56	97	51
Gastrointestinal				
Diarrea	40	4	27	0
Mucositis/estomatitisConstipación	29 20	1 0	18 14	2 2
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia ^a	33	1	29	5
Astenia	22	5	11	3
Dermatología				
Decoloración de la piel	30	0	23	0
Rash	14	1	9	0
Síndrome mano-pie	14	4	10	3
Neurología				
Gusto alterado	21	0	12	0
Cardíaco				
Hipertensión arterial	15	4	11	0
Musculo esquelético				
Mialgia/Dolor de las extremidades	14	1	9	1

* COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE), VERSIÓN 3.0

ABREVIATURAS: GIST=TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL; N=NÚMERO DE PACIENTES

^a INCLUYE LA DISMINUCIÓN DEL PETITO

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes incluyen el dolor oral distintos a la mucositis/estomatitis en un 6%; cambios en la coloración del pelo en un 7%; alopecia en un 5% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La tabla 4 resumen las alteraciones de laboratorio en el Estudio 1.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con GIST que recibieron sunitinib o placebo en la fase de tratamiento doble ciego* del Estudio 1

Alteraciones de laboratorio	GIST			
	Sunitinib (N=202)		Placebo (N=102)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4*, a %	Todos los grados* %	Grado 3-4*, b %
Cualquier alteración de laboratorio		34		22
Hematología				
Neutrófilos disminuidos	53	10	4	0
Linfocitos disminuidos	38	0	16	0
Plaquetas disminuidas	38	5	4	0
Hemoglobina disminuida	26	3	22	2
Gastrointestinal				
AST/ALT aumentada	39	2	23	1
Lipasa aumentada	25	10	17	7
Fosfatasa alcalina aumentada	24	4	21	4
Amilasa aumentada	17	5	12	3
Bilirrubina total aumentada	16	1	8	0
Bilirrubina indirecta aumentada	10	0	4	0
Renal/Metabólico				
Creatinina aumentada	12	1	7	0
Potasio disminuido	12	1	4	0
Sodio aumentado	10	0	4	1
Cardíaco				
Disminución de la FEVI	11	1	3	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 3.0

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Abreviaturas: ALT=alanino aminotrasferasa; AST=Aspartato aminotrasferasa; GIST=Tumor del Estroma Gastrointestinal; FEVI=Fracción de Eyección Ventricular Izquierdo; N=número de pacientes.

^a Alteraciones de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con sunitinib incluyeron la fosfatasa alcalina (1%), lipasa (2%), creatinina (1%), disminución de potasio (1%), neutrófilos (2%), hemoglobina (2%), y plaquetas (1%).

^b Alteraciones de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con placebo incluyeron la amilasa (1%), lipasa (1%), y hemoglobina (2%).

Tras un análisis intermedio, el estudio se desenmascaró y los pacientes de la rama placebo tuvieron la oportunidad de recibir sunitinib sin enmascaramiento. Para 241 pacientes asignados al azar a la rama de sunitinib, incluidos 139 que recibieron sunitinib tanto en la fase doble ciego como en la fase abierta, la duración mediana del tratamiento con sunitinib fue de 6 ciclos (media: 8,5; rango: 1-44). Para los 255 pacientes que finalmente recibieron tratamiento con sunitinib sin enmascaramiento, la mediana de la duración del tratamiento fue de 6 ciclos (media: 7,8; rango: 1-37) desde el momento del desenmascaramiento.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa se produjo en el 20% de los pacientes que recibieron sunitinib. La interrupción de la dosis se produjo en el 46% y la reducción de la dosis en el 28% de los pacientes que recibieron sunitinib.

Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 más frecuentes en los pacientes que recibieron sunitinib en la fase abierta fueron fatiga (10%), hipertensión (8%), astenia (5%), diarrea (5%), síndrome mano-pie (5%), náuseas (4%) dolor abdominal (3%), anorexia (3%), mucositis (2%), vómitos (2%) e hipotiroidismo (2%).

[Carcinoma de células renales avanzado](#)

La seguridad de sunitinib se evaluó en el Estudio 3, un ensayo doble ciego controlado activamente en el que pacientes no tratados previamente con carcinoma de células renales (CCR) localmente avanzado o metastásico recibieron sunitinib 50 mg diarios en el esquema 4/2 (n=375) o interferón alfa 9 millones de Unidades Internacionales (MIU) (n=360). La duración mediana del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 a 46,1) para el tratamiento con sunitinib y 4,1 meses (rango: 0,1 a 45,6) para el tratamiento con interferón alfa.

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

La interrupción permanente debido a una reacción adversa se produjo en el 20% de los pacientes de la rama de sunitinib. Las interrupciones de la dosis se produjeron en el 54% y las reducciones de la dosis en el 52% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La tabla 5 resume las reacciones adversas del Estudio 3.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con RCC que recibieron sunitinib o Interferón Alfa* en el Estudio 3

Reacción adversa	RCC sin tratamiento			
	Sunitinib (N=375)		Interferón Alfa (N=360)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 ^a %	Todos los grados %	Grado 3-4 ^b %
Cualquier reacción adversa	99	77	99	55
Gastrointestinal				
Diarrea	66	10	21	<1
Náuseas	58	6	41	2
Mucositis/Estomatitis	47	3	5	<1
Vómitos	39	5	17	1
Dispepsia	34	2	4	0
Dolor abdominal ^c	30	5	12	1
Constipación	23	1	14	<1
Boca Seca	13	0	7	<1
Dolor Oral	14	<1	1	0
Flatulencia	14	0	2	0
ERGE/reflujo esofágico	12	<1	1	0
Glosodinia	11	0	1	0
Hemorroides	10	0	2	0
Constitucional				
Fatiga	62	15	56	15
Astenia	26	11	22	6
Fiebre	22	1	37	<1
Disminución de Peso	16	<1	17	1
Escalofríos	14	1	31	0
Dolor de pecho	13	2	7	1
Enfermedad similar Influenza	5	0	15	<1

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

Metabolismo/Nutrición				
Anorexia ^d	48	3	42	2
Neurología				
Gusto alterado ^e	47	<1	15	0
Cefalea	23	1	19	0
Mareos	11	<1	14	1
Hemorragia/Sangrados				
Sangrados, en cualquier sitio	37	4 ^f	10	1
Cardíaco				
Hipertensión arterial	34	13	4	<1
Edema periférico	24	2	5	1
Disminución de la fracción de eyección	16	3	5	2
Dermatología				
Rash	29	2	11	<1
Síndrome mano-pie	29	8	1	0
Decoloración de la piel/piel amarilla	25	<1	0	0
Piel seca	23	<1	7	0
Cambios en el color del pelo	20	0	<1	0
Alopecia	14	0	9	0
Eritema	12	<1	1	0
Prurito	12	<1	7	<1
Musculoesquelético				
Dolor o molestia de las extremidades	40	5	30	2
Artralgia	30	3	19	1
Dolor de espalda	28	5	14	2
Respiratorio				
Tos	27	1	14	<1
Disnea	26	6	20	4
Nasofaringitis	14	0	2	0
Dolor orofaríngeo	14	<1	2	0
Infección del tracto respiratorio superior	11	<1	2	0

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Endocrino				
Hipotiroidismo	16	2	1	0
Psiquiátrico				
Insomnio	15	<1	10	0
Depresión ^g	11	0	14	1

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 3.0

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

^a Las RAs de grado 4 en pacientes que recibieron sunitinib incluyeron dolor de espalda (1%), artralgia (<1%), disnea (<1%), astenia (<1%), fatiga (<1%), dolor de extremidades (<1%) y erupción cutánea (<1%).

^b Las RAs de grado 4 en pacientes que recibieron interferón alfa incluyeron disnea (1%), fatiga (1%), dolor abdominal (<1%) y depresión (<1%).

^c Incluye dolor de costado.

^d Incluye la disminución del apetito.

^e Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.

^f Incluye 1 paciente con hemorragia gástrica de grado 5.

^g Incluye el estado de ánimo deprimido.

La tabla 6 resume las alteraciones de laboratorio en el Estudio 3

Tabla 6. Alteraciones de laboratorio notificadas en ≥10% de los pacientes con RCC que recibieron sunitinib o Interferón Alfa en el Estudio 3

Alteraciones de Laboratorio	RCC sin tratamiento			
	Sunitinib (N=375)		interferón Alfa (N=360)	
	Todos los grados* %	Grado 3-4*, a %	Todos los grados* %	Grado 3-4*, b %
Hematología				

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

Hemoglobina disminuida	79	8	69	5
Neutrófilos disminuidos	77	17	49	9
Plaquetas disminuidas	68	9	24	1
Linfocitos disminuidos	68	18	68	26
Renal/Metabólico				
Creatinina aumentada	70	<1	51	<1
Creatinin kinasa aumentada	49	2	11	1
Ácido úrico aumentado	46	14	33	8
Calcio disminuido	42	1	40	1
Fósforo disminuido	31	6	24	6
Albúmina disminuida	28	1	20	0
Glucosa aumentada	23	6	15	6
Sodio disminuido	20	8	15	4
Glucosa disminuida	17	0	12	<1
Potasio aumentado	16	3	17	4
Calcio aumentado	13	<1	10	1
Potasio disminuido	13	1	2	<1
Sodio aumentado	13	0	10	0
Gastrointestinal				
AST aumentada	56	2	38	2
Lipasa aumentada	56	18	46	8
ALT aumentada	51	3	40	2
Fosfatasa alcalina aumentada	46	2	37	2
Amilasa aumentada	35	6	32	3
Bilirrubina total aumentada	20	1	2	0
Bilirrubina indirecta aumentada	13	1	1	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0.

^a Las alteraciones de laboratorio de grado 4 en los pacientes con sunitinib incluyeron ácido úrico (14%), lipasa (3%), neutrófilos (2%), linfocitos (2%), hemoglobina (2%), plaquetas (1%), amilasa (1%), ALT (<1%), creatina-cinasa (<1%), creatinina (<1%), aumento de la glucosa (<1%), disminución del calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento del potasio (<1%) y disminución del sodio (<1%).

^b Las alteraciones de laboratorio de grado 4 en los pacientes que recibieron interferón alfa incluyeron ácido úrico (8%), linfocitos (2%), lipasa (1%), neutrófilos (1%), amilasa (<1%), aumento del calcio (<1%), disminución de la glucosa (<1%), aumento del potasio (<1%) y hemoglobina (<1%).

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Seguridad a largo plazo en el RCC

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con RCC metastásico se analizó en 9 estudios clínicos completados como tratamiento de primera línea, en casos refractarios a bevacizumab y refractario a citocinas. El análisis incluyó a 5.739 pacientes, de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante al menos 2 años y 365 (6%) durante al menos 3 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no pareció estar asociado a nuevos tipos de reacciones adversas. No pareció haber un aumento en la incidencia anual de reacciones adversas en puntos temporales posteriores.

El hipotiroidismo aumentó durante el segundo año de tratamiento con nuevos casos notificados hasta el cuarto año.

Tratamiento adyuvante del CCR

La seguridad del sunitinib se evaluó en el Estudio 6, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes sometidos a nefrectomía por RCC recibieron sunitinib 50 mg diarios en el esquema 4/2 (n=306) o placebo (n=304). La mediana de la duración del tratamiento fue de 12,4 meses (rango: 0,13 a 14,9) para sunitinib y de 12,4 meses (rango: 0,03 a 13,7) para el placebo.

La interrupción permanente debida a una reacción adversa se produjo en el 28% de los pacientes de la rama de sunitinib. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción permanente en >2% de los pacientes incluyen el síndrome mano-pie y la fatiga/astenia. Se produjeron interrupciones de la dosis en el 54% y reducciones de la dosis en el 46% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La tabla 7 resume las reacciones adversas en el Estudio 6.

Tabla 7. Reacciones adversas notificadas en ≥10% de los pacientes con RCC que recibieron sunitinib y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo* en el estudio 6.

Reacción adversa	Tratamiento adyuvante del RCC			
	Sunitinib (N=306)		Placebo (N=304)	
	Todos los grados	Grado 3-4 %	Todos los grados	Grado 3-4 %

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

	%		%	
Cualquier reacción adversa	99	60	88	15
Gastrointestinal				
Mucositis/Estomatitis ^a	61	6	15	0
Diarrea	57	4	22	<1
Náuseas	34	2	15	0
Dispepsia	27	1	7	0
Dolor abdominal ^b	25	2	9	<1
Vómitos	19	2	7	0
Constipación	12	0	11	0
Constitucional				
Fatiga/Astenia	57	8	34	2
Edema localizado ^c	18	<1	<1	0
Pirexia	12	<1	6	0
Dermatología				
Síndrome mano-pie	50	16	10	<1
Rash ^d	24	2	12	0
Cambios en el color del pelo	22	0	2	0
Decoloración de la piel/Piel amarilla	18	0	1	0
Piel Seca	14	0	6	0
Cardíaco				
Hipertensión arterial ^e	39	8	14	1
Edema/Edema Periférico	10	<1	7	0
Neurología				
Gusto alterado ^f	38	<1	6	0
Cefalea	19	<1	12	0
Endocrino				
Hipotiroidismo/TSH aumentada	24	<1	4	0
Hemorragia/Sangrados				
Sangrados, en cualquier sitio ^g	24	<1	5	<1
Metabolismo/Nutrición				
Anorexia/Apetito disminuido	19	<1	5	0

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Musculoesquelético				
Dolor en la extremidad	15	<1	7	0
Artralgia	11	<1	10	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0.

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

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

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

^c Incluye edema localizado, edema facial, edema de párpados, edema periorbital, hinchazón de la cara y edema ocular.

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

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

^f Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.

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

Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes con sunitinib incluyeron síndrome mano-pie (1%), fatiga (<1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y pirexia (<1%).

Las alteraciones de laboratorio de grado 3-4 que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron sunitinib incluyen neutropenia (13%), trombocitopenia (5%), leucopenia (3%), linfopenia (3%), elevación de la alanina aminotransferasa (2%) elevación de la aspartato aminotransferasa (2%), hiperglucemia (2%) e hipercalemia (2%).

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados

La seguridad de sunitinib se evaluó en el Estudio 7, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes con pNET progresivo recibieron sunitinib 37,5 mg una vez al día (n=83) o placebo (n=82). La mediana del número de días de tratamiento fue de 139 días (rango: 13-532 días) para los pacientes que recibieron sunitinib y de 113 días (rango: 1-614 días) para los pacientes que recibieron placebo. Diecinueve pacientes (23%) con sunitinib y 4 pacientes (5%) con placebo estuvieron en el estudio durante más de un año.

El 22% de los pacientes de la rama de sunitinib interrumpió el estudio de forma permanente debido a una reacción adversa. Las interrupciones de la dosis se produjeron en el 30% y las reducciones de la dosis en el 31% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La tabla 8 resume las reacciones adversas en el Estudio 6.

Tabla 8. Reacciones adversas notificadas en ≥10% de los pacientes con pNET que recibieron sunitinib y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo* en el estudio 6

Reacción Adversa	pNET			
	Sunitinib (N=83)		Placebo (N=82)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 ^a %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Cualquier reacción adversa	99	54	95	50
Gastrointestinal				
Diarrea	59	5	39	2
Estomatitis/síndromes orales ^b	48	6	18	0
Náusea				
Dolor abdominal ^c	45	1	29	1
Vómitos	39	5	34	10
Dispepsia	34	0	31	2
	15	0	6	0

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Constitucional				
Astenia	34	5	27	4
Fatiga	33	5	27	9
Disminución de peso	16	1	11	0
Dermatología				
Cambios del color del pelo	29	1	1	0
Síndrome de mano-pie	23	6	2	0
Rash	18	0	5	0
Piel Seca	15	0	11	0
Cardiaco				
Hipertensión arterial	27	10	5	1
Hemorragia/sangrados				
Eventos de Sangrado ^d	22	0	10	4
Epistaxis	21	1	5	0
Neurológico				
Disgeusia	21	0	5	0
Cefalea	18	0	13	1
Psiquiátrico				
Insomnia	18	0	12	0
Musculoesquelético				
Artralgia	15	0	6	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0.

Abreviaturas: N=número de pacientes; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos.

^a Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes con sunitinib incluyeron fatiga (1%).

^b Incluye estomatitis aftosa, dolor gingival, gingivitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, molestias orales, dolor oral, ulceración lingual, sequedad de la mucosa, inflamación de la mucosa y sequedad bucal.

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

^d Incluye hematemesis, hematoquecia, hematoma, hemoptisis, hemorragia, melena y metrorragia.

La tabla 9 resume las alteraciones de laboratorio en el Estudio 7

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS
Tabla 9. Alteraciones de laboratorio notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el Estudio 7

Alteración de laboratorio	pNET			
	Sunitinib		Placebo	
	Todos los grados* %	Grado 3-4*, a %	Todos los grados* %	Grado 3-4*, b %
Gastrointestinal				
AST aumentada	72	5	70	3
Fosfatasa alcalina aumentada	63	10	70	11
ALT aumentada	61	4	55	3
Bilirrubina total aumentada	37	1	28	4
Amilasa aumentada	20	4	10	1
Lipasa aumentada	17	5	11	4
Hematología				
Neutrófilos disminuidos	71	16	16	0
Hemoglobina disminuida	65	0	55	1
Plaquetas disminuidas	60	5	15	0
Linfocitos disminuidos	56	7	35	4
Renal/Metabólico				
Glucosa aumentada	71	12	78	18
Albúmina disminuida	41	1	37	1
Fósforo disminuido	36	7	22	5

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Calcio disminuido	34	0	19	0
Sodio disminuido	29	2	34	3
Creatinina aumentada	27	5	28	5
Glucosa disminuida	22	2	15	4
Potasio disminuido	21	4	14	0
Magnesio disminuido	19	0	10	0
Potasio aumentado	18	1	11	1

* El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 52 a 82 para sunitinib y de 39 a 80 para Placebo en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor post-tratamiento. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; N=número de pacientes; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos.

^a Las Alteraciones de laboratorio de grado 4 en pacientes con sunitinib incluyeron creatinina (4%), lipasa (4%), disminución de la glucosa (2%), aumento de la glucosa (2%), neutrófilos (2%), ALT (1%), AST (1%), plaquetas (1%), aumento del potasio (1%) y bilirrubina total (1%).

^b Las Alteraciones de laboratorio de grado 4 en los pacientes que recibieron placebo incluyeron creatinina (3%), fosfatasa alcalina (1%), aumento de la glucosa (1%) y lipasa (1%).

Eventos tromboembólicos venosos

En la población de seguridad agrupada, el 3,5% de los pacientes experimentó un evento tromboembólico venoso, incluyendo el grado 3-4 en el 2,2% de los pacientes.

Función pancreática

Se observó pancreatitis en 1 paciente (1%) en el estudio pNET, 5 pacientes (1%) en el estudio de RCC sin tratamiento y 1 paciente (<1%) en el estudio de tratamiento adyuvante para RCC en sunitinib.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Experiencia posterior a la comercialización

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Hemorragia asociada con trombocitopenia*.

Trastornos gastrointestinales: Esofagitis.

Trastornos hepato biliares: Colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa.

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Formación de fístulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión*, miopatía y/o rabdomiólisis con o sin falla renal aguda*.

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

Trastornos respiratorios: Embolismo pulmonar*, efusión pleural*.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Pioderma gangrenoso, incluidos casos que desaparecieron luego de la suspensión de sunitinib.

Trastornos vasculares: Aneurismas arteriales (incluido aórtico), disecciones*, y ruptura*, eventos tromboembólicos arteriales*. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral.

Trastornos generales y del lugar de administración: Trastorno de la cicatrización de las heridas.

*Incluidos algunos casos fatales.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tumor del estroma gastrointestinal

Estudio 1

El Estudio 1 fue un ensayo internacional de dos ramas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib en pacientes con GIST que tuvieron una progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con mesilato de imatinib (imatinib) o que no toleraron el imatinib. El objetivo era comparar el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP, de sus siglas en inglés) en los pacientes que recibían sunitinib más los mejores cuidados de soporte frente a los pacientes que recibían placebo más los mejores cuidados de soporte. Otros objetivos fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo por vía oral, una vez al día, en el esquema 4/2 hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio por otro motivo. El tratamiento se desenmascaró en el momento de la progresión de la enfermedad. A los pacientes randomizados a placebo se les ofreció pasar a sunitinib sin enmascaramiento y a los pacientes aleatorizados a sunitinib se les permitió continuar el tratamiento a juicio del investigador.

En el momento de realizar un análisis intermedio preespecificado, la población con intención de tratar (ITT) incluía a 312 pacientes. Doscientos siete (207) pacientes fueron asignados a la rama de sunitinib y 105 pacientes fueron asignados a la rama de placebo. Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib y de placebo en lo que respecta a la edad (69% frente a 72% de <65 años para sunitinib frente a placebo, respectivamente), el sexo (hombres: 64% frente a 61%), la raza (blancos: 88% en ambos grupos, asiáticos: 5% en ambos grupos, negros: 4% en ambos grupos, el resto no se informó) y el estado funcional (ECOG 0: 44% frente a 46%, ECOG 1: 55% frente a 52% y ECOG 2: 1% frente a 2%). El tratamiento previo incluyó cirugía (94% frente a 93%) y radioterapia (8% frente a 15%). Los resultados del tratamiento previo con imatinib también fueron comparables entre los grupos, equilibrándose la intolerancia (4% frente a 4%), la progresión en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento (17% frente a 16%) o la progresión más allá de los 6 meses (78% frente a 80%).

El análisis provisional de eficacia y seguridad previsto se realizó después de que se produjeran 149 eventos de TTP. Hubo una ventaja estadísticamente significativa de sunitinib sobre el placebo en el TTP, cumpliendo el criterio de valoración principal. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 10.

UNITIOB

**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS**

Tabla 10. Resultados de la eficacia del Estudio 1 de GIST (fase de tratamiento doble ciego)

Parámetro de eficacia	Sunitinib (N=207)	Placebo (N=105)	Valor de p (prueba de rangos logarítmicos)	RRI (95% IC)
Tiempo hasta la progresión tumoral ^a [mediana, semanas (IC del 95%)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001*	0.33 (0.23, 0.47)
Supervivencia libre de progresión ^b [mediana, semanas (IC del 95%)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	<0.0001	0.33 (0.24, 0.47)
Tasa de respuesta objetiva (PR) [%, (IC del 95%)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006 ^c	

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

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; GIST=tumor estromal gastrointestinal; RRI=razón de riesgos instantáneos; N=número de pacientes; PR=respuesta parcial.

^a Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión; las muertes anteriores a la progresión documentada se censuraron en el momento de la última evaluación radiográfica.

^b Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o la muerte por cualquier causa.

^c Prueba χ^2 de Pearson.

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; GIST=tumor del estroma gastrointestinal; N=número de pacientes; TTP=tiempo hasta la progresión tumoral

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

La población ITT final enrolada en la fase de tratamiento doble ciego del estudio incluyó a 243 pacientes aleatorizados a la rama de sunitinib y a 118 pacientes aleatorizados a la rama placebo. Una vez alcanzado el criterio de valoración principal en el análisis intermedio, se desenmascaró el estudio y se ofreció a los pacientes de la rama placebo el tratamiento con sunitinib sin enmascaramiento. Noventa y nueve (99) de los pacientes inicialmente asignados al placebo pasaron a recibir sunitinib en la fase de tratamiento sin enmascaramiento. En el análisis final de la SG especificado por el protocolo, la mediana de la SG fue de 72,7 semanas para e la rama de sunitinib y de 64,9 semanas para la rama placebo [razón de riesgos instantáneos (RRI) = 0,876, intervalo de confianza (IC) del 95% (0,679, 1,129)].

Estudios 2

El estudio 2 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, de escalada de dosis, realizado en pacientes con GIST tras la progresión o la intolerancia al imatinib. Tras la identificación del régimen recomendado (50 mg una vez al día en el esquema 4/2), 55 pacientes de este estudio recibieron la dosis de 50 mg de sunitinib en el esquema de tratamiento 4/2. Se observaron respuestas parciales (RP) en 5 de los 55 pacientes (tasa de RP del 9,1%; IC del 95%: 3,0%, 20,0%).

Carcinoma de células renales

Sin tratamiento previo (Estudio 3)

El estudio 3 fue un estudio multicéntrico, internacional y aleatorizado que comparó sunitinib como agente único con interferón alfa en pacientes con RCC no tratados. El objetivo era comparar la SLP de los pacientes que recibían sunitinib frente a los que recibían interferón alfa. Otros criterios de valoración fueron la TRO, la SG y la seguridad. Setecientos cincuenta (750) pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día en el esquema 4/2 o para recibir interferón alfa administrado por vía subcutánea a 9 millones de unidades internacionales (MIU) 3 veces por semana. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio.

La población ITT incluyó 750 pacientes, 375 aleatorizados a sunitinib y 375 asignados al azar a interferón alfa. Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib e interferón alfa en lo que respecta a la edad (59% frente a 67% de <65 años para sunitinib frente a

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

interferón alfa, respectivamente), el sexo (hombre: 71% frente a 72%), la raza (blanca: 94% frente a 91%, asiática: 2% frente a 3%, negra: 1% frente a 2%, el resto no se informó) y el estado funcional (ECOG 0: 62% frente a 61%, ECOG 1: 38% en cada rama, ECOG 2: 0 frente a 1%). El tratamiento previo incluía nefrectomía (91% frente a 89%) y radioterapia (14% en cada rama). La localización más común de las metástasis presentes en el momento del cribado fue el pulmón (78% frente al 80%, respectivamente), seguido de los ganglios linfáticos (58% frente al 53%, respectivamente) y hueso (30% en cada brazo); la mayoría de los pacientes tenían múltiples (2 o más) localizaciones metastásicas al inicio (80% frente al 77%, respectivamente).

Hubo una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib sobre interferón alfa en el criterio de valoración de la SLP (véase la tabla 11). En los factores de estratificación preespecificados de la lactato deshidrogenasa (LDH) (>1,5 ULN frente a ≤1,5 ULN), el estado de rendimiento ECOG (0 frente a 1) y la nefrectomía previa (sí frente a no), la razón de riesgos instantáneos. La TRO fue mayor en el brazo de sunitinib (véase la tabla 11).

Tabla 11. Resultados de eficacia del RCC sin tratamiento previo del Estudio 3 (análisis provisional)

Parámetro de eficacia	Sunitinib (N=375)	Interferon Alfa (N=375)	Valor de p (prueba de rangos logarítmicos)	RRI (IC del 95%)
Supervivencia libre de progresión ^a [mediana, semanas (IC del 95%)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.000001 ^b	0.415 (0.320, 0.539)
Tasa de respuesta objetiva ^a [%, (IC del 95%)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001 ^c	NA

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; RRI=razón de riesgos instantáneos; N=número de pacientes; NA=no aplicable; CCR=carcinoma de células renales.

^a Evaluado por el laboratorio central de radiología en ciego; las exploraciones de 90 pacientes no habían sido leídas en el momento del análisis.

^b Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor p es <0,0042 (límite de detención de O'Brien Fleming).

^c Prueba χ^2 de Pearson.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

En el análisis final de la SG especificado por el protocolo, la mediana de la SG fue de 114,6 semanas para el grupo de sunitinib y de 94,9 semanas para el grupo de interferón alfa (RRI=0,821; IC 95%: 0,673, 1,001). La mediana de la SG para el grupo de interferón alfa incluye a 25 pacientes que interrumpieron el tratamiento con interferón alfa debido a la progresión de la enfermedad y se pasaron al tratamiento con sunitinib, así como a 121 pacientes (32%) del grupo de interferón-alfa que recibieron tratamiento oncológico después del estudio con sunitinib.

RCC refractario a las citocinas (Estudio 4 y 5)

El uso de sunitinib como agente único en el tratamiento del RCC refractario a las citocinas se investigó en 2 estudios multicéntricos de un solo brazo. Todos los pacientes incluidos en estos estudios experimentaron el fracaso de un tratamiento previo basado en citocinas. En el Estudio 4, el fracaso del tratamiento previo con citocinas se basó en la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad definida por los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) o por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante o dentro de los 9 meses siguientes a la finalización de un tratamiento con citocinas (interferón alfa, interleucina-2 o interferón alfa más interleucina-2; los pacientes que fueron tratados sólo con interferón alfa deben haber recibido el tratamiento durante al menos 28 días). En el Estudio 5, el fracaso del tratamiento previo con citocinas se definió como la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable relacionada con el tratamiento. El criterio de valoración de ambos estudios fue la TRO. También se evaluó la duración de la respuesta (DR).

Ciento seis pacientes (106) se enrolaron en el Estudio 4 y 63 pacientes en el Estudio 5. Los pacientes recibieron 50 mg de sunitinib en el esquema 4/2. El tratamiento se mantuvo hasta que los pacientes cumplieron los criterios de retirada o presentaron una enfermedad progresiva. La edad inicial, el sexo, la raza y el estado de funcionamiento medido a través de la escala ECOG de los pacientes eran comparables entre los Estudios 4 y 5. Aproximadamente el 86%-94% de los pacientes de los dos estudios eran de raza blanca. Los hombres constituían el 65% de la población agrupada. La edad mediana era de 57 años y oscilaba entre los 24 y los 87 años en los estudios. Todos los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG <2 en la visita de selección.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

La malignidad inicial y los antecedentes de tratamiento previo de los pacientes eran comparables entre los estudios 4 y 5. En los dos estudios, el 95% de la población conjunta de pacientes tenía al menos algún componente de histología de células claras. Todos los pacientes del Estudio 4 debían tener un componente histológico de células claras. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios (97% de la población conjunta) se habían sometido a una nefrectomía; los pacientes incluidos en el estudio 4 debían someterse a una nefrectomía previa para ser enrolados. Todos los pacientes habían recibido un régimen previo de citocinas. La enfermedad metastásica presente en el momento de entrar en el estudio incluía metástasis pulmonares en el 81% de los pacientes. Las metástasis hepáticas fueron más frecuentes en el Estudio 4 (27% frente a 16% en el Estudio 5) y las metástasis óseas fueron más frecuentes en el Estudio 5 (51% frente a 25% en el Estudio 4); el 52% de los pacientes de la población agrupada tenían al menos 3 localizaciones metastásicas. Los pacientes con metástasis cerebrales conocidas o enfermedad leptomeníngea fueron excluidos de ambos estudios.

Los datos de TRO y DR de los estudios 4 y 5 se presentan en la tabla 12. Hubo 36 RP en el Estudio 4, evaluados por un laboratorio radiológico central, para una TRO del 34,0% (IC del 95%: 25,0%, 43,8%). Hubo 23 RP en el Estudio 5 según la evaluación de los investigadores para una TRO del 36,5% (IC del 95%: 24,7%, 49,6%). La mayoría (>90%) de las respuestas objetivas de la enfermedad se observaron durante los primeros 4 ciclos; la última respuesta notificada se observó en el ciclo 10. Los datos de DR del Estudio 4 son prematuros, ya que sólo 9 de los 36 pacientes (25%) que respondieron al tratamiento habían experimentado una progresión de la enfermedad o habían fallecido en el momento del corte de los datos.

Tabla 12. Resultados de eficacia del RCC refractario a las citocinas del Estudio 4 y del Estudio 5

Parámetro de eficacia	Estudio 4 (N=106)	Estudio 5 (N=63)
Tasa de Respuesta Objetiva [%, (IC del 95%)]	34.0 ^a (25.0, 43.8)	36.5 ^b (24.7, 49.6)
Duración de la Respuesta [mediana, semanas (IC del 95%)]	NA* (42.0, *)	54 ^b (34.3, 70.1)

*Los datos no están lo suficientemente maduros para determinar el límite superior de confianza.

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NA=no alcanzado; CCR=carcinoma de células renales.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

^a Evaluado por el laboratorio central de radiología en ciego.

^b Evaluado por los investigadores.

Tratamiento adyuvante

En el marco del tratamiento adyuvante, sunitinib se investigó en el Estudio 6, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con alto riesgo de RCC recurrente tras una nefrectomía. Los pacientes debían tener una histología de células claras y un alto riesgo de recurrencia definido como tumores $\geq T3$ y/o N+. Seiscientos quince (615) pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día en el esquema 4/2 o placebo. Los pacientes fueron tratados durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año), o hasta la recurrencia de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la retirada del consentimiento.

Los datos demográficos fueron generalmente comparables entre las ramas de sunitinib y de placebo en lo que respecta a la edad (mediana de 58 años), el sexo (73% de hombres) y la raza (84% de blancos, 12% de asiáticos y 4% de otros). En el momento de la aleatorización, la mayoría de los pacientes tenían un estado de funcionamiento medido por la escala ECOG de 0 (74% de sunitinib y 72% de placebo). El resto de los pacientes tenía un estado de funcionamiento ECOG de 1; 1 paciente con sunitinib tenía un estado de funcionamiento de 2.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los pacientes que recibieron sunitinib frente a placebo, evaluada mediante una revisión centralizada independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés). La supervivencia global fue un criterio de valoración adicional. Hubo una mejora estadísticamente significativa en la SLE en los pacientes que fueron tratados con sunitinib en comparación con el placebo (tabla 13). Los análisis de subgrupos preespecificados se presentan en la tabla 14. En el momento del análisis de la SLE, los datos de supervivencia global no estaban maduros, ya que 141/615 (23%) pacientes fallecieron.

Tabla 13. Resultados de supervivencia libre de enfermedad evaluados por BICR en el RCC adyuvante (población con intención de tratamiento) del Estudio 6.

	Sunitinib N=309	Placebo N=306	Valor de p^a	RRI^a (IC del 95%)
Mediana de la SLE [años (IC del	6.8 (5.8, NR)	5.6 (3.8, 6.6)	0.03	0.76 (0.59, 0.98)

UNITIOB
SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

95%]]				
Eventos de la SLE	113 (36.6%)	144 (47.1%)		
Tasa de SLE a 5 años	59.3%	51.3%		

^a Valor de P basado en la prueba de rango logarítmico estratificada por el grupo pronóstico del Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de California en Los Ángeles (UISS, por sus siglas en inglés); RRI basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por el grupo pronóstico del UISS.

Abreviaturas: BICR=revisión central independiente ciega; IC=intervalo de confianza; SLE=supervivencia libre de enfermedad; RRI=razón de riesgos instantáneos; N=número de pacientes; CCR=carcinoma de células renales.

Tabla 14. Supervivencia libre de enfermedad según las características iniciales de la enfermedad

	Número de eventos/ Total n/N		Mediana de la SLE [años (IC del 95%)]		RRI ^a (IC del 95%)
	Sunitinib	Placebo	Sunitinib	Placebo	
T3 Intermedio ^b	35/115	46/112	NR (5.2, NR)	6.4 (4.7, NR)	0.82 (0.53, 1.28)
T3 Alto ^c	63/165	79/166	6.8 (5.0, NR)	5.3 (2.9, NR)	0.77 (0.55, 1.07)
T4/Nódulo Positivo ^d	15/29	19/28	3.5 (1.2, NR)	1.7 (0.4, 3.0)	0.62 (0.31, 1.23)

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; SLE=supervivencia libre de enfermedad; RRI=razón de riesgos instantáneos; N=número de pacientes; n=número de eventos; NA=no alcanzado

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

^b T3 Intermedio: T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, ECOG Performance Status (PS) 0 O T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman 1, ECOG PS > 1

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

^d T4/Nodo Positivo: T4, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier PS ECOG O Cualquier T, N1-2, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier PS ECOG

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

El Estudio 7 fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib como agente único realizado en pacientes con pNET no resecable. Los pacientes debían haber documentado una progresión de la enfermedad definida por RECIST en los 12 meses anteriores y fueron aleatorizados (1:1) para recibir 37,5 mg de sunitinib (N=86) o placebo (N=85) una vez al día sin un período de descanso programado. El objetivo primario fue comparar la SLP de los pacientes que recibieron sunitinib frente a los que recibieron placebo. Otros criterios de valoración fueron la SG, la TRO y la seguridad. Se permitió el uso de análogos de la somatostatina en el estudio.

Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib y de placebo. Además, el 49% de los pacientes de sunitinib tenían tumores no funcionales frente al 52% de los pacientes de placebo, y el 92% de los pacientes de ambas ramas tenían metástasis hepáticas. El 66% de los pacientes de sunitinib recibieron tratamiento sistémico previo, frente al 72% de los pacientes de placebo, y el 35% de los pacientes de sunitinib habían recibido análogos de la somatostatina, frente al 38% de los pacientes de placebo. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio. Tras la progresión de la enfermedad o el cierre del estudio, se ofreció a los pacientes el acceso a sunitinib en un estudio de extensión separado.

Según recomendó el Comité Independiente de Monitoreo de Datos, el estudio finalizó prematuramente antes del análisis intermedio preestablecido. Esto puede haber llevado a una sobreestimación de la magnitud del efecto de la SLP. Se observó una mejora clínicamente significativa de la SLP con sunitinib con respecto a la de placebo, tanto en la evaluación del investigador como en la independiente. Se observó una razón de riesgos instantáneos que favorecía a sunitinib en todos los subgrupos de características basales evaluados. Los datos de la SG no estaban maduros en el momento del análisis. Hubo 9 muertes en el brazo de sunitinib y 21 muertes en el brazo de placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la TRO que favoreció a sunitinib sobre el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 14.

Tabla 15. Resultados de eficacia para pNET del Estudio 7

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS

Parámetro de eficacia	Sunitinib (N=86)	Placebo (N=85)	Valor de P	RRI (IC del 95%)
Supervivencia libre de Progresión [mediana, meses (IC del 95%)]	10.2 (7.4, 16.9)	5.4 (3.4, 6.0)	0.000146 ^a	0.427 (0.271, 0.673)
Tasa de respuesta objetiva [%; (IC del 95%)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066 ^b	NA

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; RRI=razón de riesgos instantáneos; N=número de pacientes; NA=no aplicable; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos.

^a Prueba de rango logarítmico no estratificada de 2 caras.

^b Prueba exacta de Fisher.

SOBREDOSIS

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

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
 - Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-32319884 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:15 -03:00



UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG CAPSULAS DURAS

INFORMACION PARA EL PACIENTE

UNITIOB

L-MALATO DE SUNITINIB

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Este medicamento ha sido prescriptivo sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

COMPOSICION

Cada cápsula de UnitioB 12,5 – 25,0 – 50,0 mg contiene: Sunitinib (como sal L-malato), Manitol, Croscarmelosa sódica, Povidona K-30 y Estearato de magnesio.

La cápsula dura de UnitioB 12,5 y UnitioB 25 mg está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

La cápsula dura de UnitioB 50 mg está compuesta por: Carmoisina (CI 14720), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre UnitioB?

El Sunitinib puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Problemas severos de hígado, que pueden provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si usted desarrolla alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas del hígado durante el tratamiento con UnitioB:
 - Picazón
 - Piel u ojos amarillos
 - Orina oscura
 - Dolor o molestia en la parte superior derecha del área del estómago

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Su médico debe realizarle estudios de sangre, para controlar la función del hígado antes de empezar y durante el tratamiento con UnitioB. Su médico podría decirle de detener el tratamiento temporalmente, reducir la dosis o detenerlo permanentemente, si usted desarrolla problemas en el hígado.

¿QUE ES UNITIOB?

UnitioB es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes con:

- Un raro tipo de cáncer de estómago, intestino o esófago denominado GIST (por sus siglas en inglés) (tumores del estroma gastrointestinal) cuando:
 - El tratamiento con mesilato de Imatinib no detuvo el crecimiento del cáncer, o
 - Usted no puede tomar mesilato de Imatinib.
- Cáncer renal avanzado [carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC)].
- Adultos con cáncer de riñón, que no se haya diseminado (localizado), y que estén con riesgo de recurrencia de RCC, luego de la cirugía de riñón.
- Un tipo de cáncer pancreático conocido como tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés), que ha progresado y no puede ser tratados con cirugía.

Se desconoce si Sunitinib es seguro y efectivo en niños.

ANTES DE USAR UNITIOB

Antes de usar UnitioB debería informarle a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene hipertensión arterial.
- Tiene problemas de tiroides.
- Tiene antecedentes de hipoglucemia o diabetes.
- Tiene problemas de la función renal (diferentes al cáncer)
- Tiene problemas de hígado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene planes de cirugía o proceso dental. Debe interrumpir la toma de UnitioB por lo menos 3 semanas antes de la cirugía programada.
- Sufre convulsiones.
- Tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, insensibilidad o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente.
- Está embarazada, puede estar embarazada o planea estarlo. UnitioB puede perjudicar a su hijo no nacido.

Mujeres con posibilidad de embarazo.

- Su médico debe hacerle un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con UnitioB.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, y hasta por lo menos 4 semanas luego de la última dosis de UnitioB.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

- Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con Unitiob.

Los hombres con parejas femenina que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 7 semanas luego de la última dosis de Unitiob. Sunitinib puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico, si esto es una preocupación para usted.

- Esta amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento con Unitiob y hasta por lo menos 4 semanas (1 mes), luego de la última dosis.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando Unitiob. Los mismos deberían contactar al médico que le prescribió Unitiob antes de cualquier cirugía, o procedimiento médico o dental.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Utilizar Unitiob con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios.

Puede tener un mayor riesgo de problemas óseos severos en la mandíbula (osteonecrosis) si toma Unitiob y un tipo de medicamento denominado bifosfonato. Informe especialmente a su médico, si usted está tomando o tomó medicinas para la osteoporosis. Sepa que medicamentos está recibiendo. Tenga una lista de los mismos para mostrarle a su médico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

¿CÓMO USAR UNITIOB?

- Tome Unitiob exactamente como se lo informó su médico.
- Tome Unitiob una vez por día con o sin alimentos.
- Si toma Unitiob por GIST o RCC, normalmente lo tomará por 4 semanas (28 días) y después descansará por 2 semanas (14 días). Esto es un ciclo de tratamiento. Usted deberá repetir este ciclo tantas veces como su médico lo indique.
- Si toma Unitiob para pNET, tómelo una vez por día hasta que su médico le indique lo contrario.
- No tome jugo de pomelo ni ingiera pomelo durante el tratamiento con Unitiob. Puede provocar que tenga demasiada concentración de Sunitinib en su organismo.
- Su médico puede pedirle estudios de sangre antes de cada ciclo de tratamiento, para controlar presencia de efectos indeseables.
- Si olvida tomar una dosis antes de las 12 horas, tómela tan pronto lo recuerde. Si olvida tomar una dosis luego de las 12 horas, sólo tome su próxima dosis en el horario regular. No tome la dosis olvidada de Unitiob. Informe a su médico de cualquier dosis olvidada.
- Llame a su médico inmediatamente si tomó demasiado Unitiob.

EFFECTOS INDESEABLES

Unitiob puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Problemas cardíacos: Estos pueden incluir insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco y problemas en el músculo cardíaco (cardiomiopatía) que puedan provocar la muerte. Informe a su médico si se

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

siente cansado, con falta de aire o tiene los pies o tobillos hinchados. Su médico podría detener el tratamiento con Unitiob si usted presenta signos o síntomas de falla cardíaca.

- Cambios anormales en el ritmo cardíaco. Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados “prolongación QT”, puede causar ritmos cardiacos irregulares que pueden amenazar su vida. Su médico puede requerir electrocardiogramas y pruebas de sangre (electrolitos) para buscar estos problemas durante su tratamiento con Unitiob. Informe a su médico si se siente mareado, débil, o tiene latidos anormales mientras toma Unitiob.
 - Se siente débil o aturdido, o se desmaya.
 - Siente que su ritmo cardiaco es irregular o está acelerado.
 - Mareos.
- Hipertensión arterial: La hipertensión arterial alta es común con Unitiob y, a veces, puede ser grave. Siga las instrucciones de su médico, para controlar su presión arterial regularmente. Informe a su médico si presenta hipertensión, o si presenta los siguientes signos o síntomas de hipertensión:
 - Dolor de cabeza grave.
 - Mareos.
 - Cambios en la visión.
 - Aturdimiento.

Su médico puede prescribirle medicamento/s para tratar la hipertensión, si fuera necesario.

Su médico podría detener temporalmente el tratamiento con Unitiob, hasta que la hipertensión sea controlada.

- Problemas de sangrado: Los problemas de sangrado son comunes con Unitiob, pero Unitiob puede causar problemas de sangrado que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas o problemas serios de sangrado durante el tratamiento con Unitiob:
 - Dolor e hinchazón en el estómago, (abdomen).
 - Vómitos con sangre.
 - Depositiones negras o pegajosas.
 - Orina con sangre.
 - Dolor de cabeza.
 - Cambios en el estado mental.
 - Tos con sangre.

Su médico:

- Le informara de otros síntomas a los que debería estar atento.
- Puede requerir hacerle pruebas de sangre, para controlar el sangrado.
- Problemas estomacales e intestinales graves, que a veces pueden llevar a la muerte: Algunas personas han tenido desgarros en el estómago o en el intestino (perforación) o han desarrollado una abertura anormal entre el estómago y el intestino (fístula). Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) que no desaparece o es grave durante el tratamiento con Unitiob.

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

- Síndrome de lisis tumoral (SLT): El SLT está causado por una ruptura rápida de las células cancerosas y puede provocar la muerte. El SLT puede provocar falla renal y necesidad de tratamiento con diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones, y algunas veces la muerte. Su médico puede indicarle análisis de sangre para buscar SLT.
- Cambios anormales en el cerebro (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible – SLPR): El SLPR puede causar una colección de síntomas incluidos los dolores de cabeza, confusión, y pérdida de la visión. Algunas personas que tomaron sunitinib desarrollaron SLPR que puede conducir a la muerte.
- Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo purpura trombocitopenia trombótica (PTT) y Síndrome urémico hemolítico (SUH). MAT es una condición que incluye lesión de los vasos más pequeños que resulta y coágulos de sangre que pueden ocurrir mientras se toma UnitioB. Es acompañada de una disminución de células rojas y las células involucradas en la coagulación. MAT puede ocasionar daño en órganos tales como cerebro y riñones y puede provocar a veces la muerte.
- Proteínas en su orina: Algunas personas que han tomado UnitioB han desarrollado proteínas en la orina y, en algunos casos, problemas renales que pueden causar la muerte. Su médico le hará exámenes por este problema. Si hay demasiada proteína en su orina, su médico puede indicarle que deje de tomar UnitioB.
- Reacciones serias en la piel y boca: UnitioB puede causar reacciones serias en la piel que pueden causar la muerte incluyendo:
 - Erupción grave en la piel con ampollas o descamación.
 - Ulceras o llagas dolorosas sobre la piel, labios o en el interior de la boca.
 - Daño en el tejido (fascitis necrótica).

Si usted desarrolla algún signo o síntomas de reacción seria en la piel, deje de tomar UnitioB y avise inmediatamente a su médico, u obtenga asistencia urgente.

- Problemas de glándula tiroideas: su médico puede realizarle pruebas para controlar la función de su tiroides durante el tratamiento con UnitioB. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con UnitioB.
 - Cansancio que empeora y no resuelve
 - Pérdida de apetito
 - Intolerancia al calor
 - Se siente nervioso o agitado, tiene temblores
 - Sudoración
 - Náuseas o vómitos
 - Diarrea
 - Aumento de la frecuencia cardíaca
 - Aumento o pérdida de peso
 - Depresión
 - Periodo menstrual irregular o interrupción del periodo menstrual
 - Cefalea
 - Caída del cabello
- Niveles bajos de glucosa (hipoglucemia): Bajos niveles de glucosa en sangre pueden ocurrir con UnitioB, y esto puede causarle pérdida de la conciencia, o que necesite ser hospitalizado. La

UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

hipoglucemia con UnitioB puede ser peor en pacientes con diabetes o que toman medicación anti-diabética. Su médico debería controlar sus niveles de glucosa en sangre regularmente durante el tratamiento con UnitioB y puede necesitar ajustar la dosis de su medicación anti-diabética. Los signos y síntomas de hipoglucemia son:

- Cefalea
- Somnolencia
- Debilidad
- Mareos
- Confusión
- Irritabilidad
- Sensación de hambre
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sudoración
- Nerviosismo

Llame a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de niveles bajos de glucosa en la sangre durante su tratamiento con UnitioB.

- Problemas en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis): Pueden aparecer problemas severos en la mandíbula cuando toma UnitioB. Ciertos factores de riesgo, como tomar un medicamento con bifosfonato o tener una enfermedad dental pueden aumentar su riesgo de desarrollar osteonecrosis. Su médico puede indicarle que visite a su dentista antes de comenzar a tomar UnitioB. Su médico puede indicarle que evite procedimientos dentales, de ser posible, durante su tratamiento con UnitioB, especialmente si está recibiendo un medicamento con bifosfonato por vía intravenosa. Avise a su médico si tiene planes de realizar un procedimiento odontológico antes o durante el tratamiento con UnitioB.
 - Usted debe interrumpir el tratamiento con UnitioB por lo menos 3 semanas antes de cualquier procedimiento dental.
 - Su médico debe informarle cuando tiene que iniciar nuevamente el tratamiento con UnitioB luego del procedimiento dental.
- Trastornos de la cicatrización de heridas: Algunas personas en tratamiento con sunitinib presentaron trastornos de la cicatrización de heridas. Informe a su médico si se ha sido sometido o tiene planes de someterse a cualquier cirugía, antes de comenzar o durante el tratamiento con UnitioB.
 - Usted debe interrumpir el tratamiento con UnitioB 3 semanas antes de cualquier cirugía planeada.
 - Su médico debe informarle, cuando tiene que iniciar nuevamente el tratamiento con UnitioB luego de la cirugía.

Los efectos indeseables comunes de UnitioB incluyen:

- Cansancio
- Debilidad
- Diarrea
- Dolor, inflamación o ulceraciones en la boca
- Náuseas

UNITIOB

**SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG
CAPSULAS DURAS**

- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Vómitos
- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Ampollas o erupciones en las palmas de las manos o plantas de los pies
- Hipertensión
- Cambios en el gusto
- Bajo recuento de plaquetas

El medicamento UnitioB es amarillo, y puede hacer que su piel parezca amarilla. El color de su piel y cabello puede aclararse. UnitioB puede ocasionar otros problemas de piel, incluyendo: Sequedad, engrosamiento o formación de grietas en la piel.

Estos no son todos los posibles efectos indeseables de UnitioB. Para mayor información, pregúntele a su médico.

SOBREDOSIFICACION

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

- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

- UnitioB 12,5 mg: envase de 28 cápsulas.
- UnitioB 25,0 mg: envase con 28 cápsulas.
- UnitioB 50,0 mg: envase con 28 cápsulas.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR UNITIOB?

"Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original"

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.



UNITIOB

SUNITINIB 12,5 – 25,0 – 50,0 MG

CAPSULAS DURAS

Certificado N° 59.392

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”

Última Actualización: Marzo 2023



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-32319884 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.22 07:14:04 -03:00