



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

6737

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 23 SEP 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013076-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



DISPOSICIÓN N° 6737

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;



DISPOSICIÓN N° 6737

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

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SUNITINIB FADA y nombre/s genérico/s SUNITINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



DISPOSICIÓN N° 6737

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión e Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-013076-12-0

DISPOSICIÓN N°: 6737

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6737

Nombre comercial: SUNITINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: SUNITINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA
PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO
DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO. SUNITINIB ESTA INDICADO



6737

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

PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 12.5 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 12.5 mg.

Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.10 mg, POVIDONA 5.60 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.60 mg, MANITOL 80.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO



6737

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

DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO. SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 25 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 25 mg.

Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25 mg, POVIDONA 4.17 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.01 mg, INDIGO CARMIN 0.09 mg, MANITOL 39.66 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.



6737

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

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 50 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 50 mg.

Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, POVIDONA 8.35 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.02 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, INDIGO CARMIN 0.09 mg, MANITOL 79.32 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

6737

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



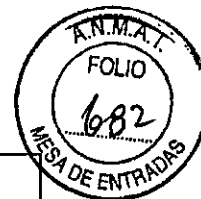
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N° **6737**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

6737



9. Proyecto de Rótulos

SUNITINIB FADA
L-MALATO DE SUNITINIB 12,5 mg
 Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 28 cápsulas

COMPOSICIÓN

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	12,5 mg
Croscaramelosa sódica	6.6 mg
Manitol	80 mg
Povidona	5.6 mg
Estearato de magnesio	1.1 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio(E171)	3.5 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a 25° C ; variación admitida entre 15 – 30° C.

Almacenar en su envase original


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

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


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

6737



SUNITINIB FADA
L-MALATO DE SUNITINIB 25 mg
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 28 cápsulas

COMPOSICIÓNCada cápsula de **SUNITINIB 25 mg** contiene:

SUNITINIB (como sal L-Malato)	25 mg
Croscaramelosa sódica	5.01 mg
Manitol	39.66 mg
Povidona	4.17 mg
Estearato de magnesio	1.25 mg
Gelatina	57 mg
Indigo carmín	0.09 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:


Fecha de vencimiento:

Conservar a 25° C ; variación admitida entre 15 – 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro**Elaborado por:**LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

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



Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



SUNITINIB FADA
L-MALATO DE SUNITINIB 50 mg
 Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 28 cápsulas

COMPOSICIÓN

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	50 mg
Croscaramelosa sódica	10.02 mg
Manitol	79.32 mg
Povidona	8.35 mg
Estearato de Magnesio	2.5 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg
Gelatina	57 mg
Indigo Carmin	0.09 mg
Oxido de Hierro amarillo	0.15 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a 25° C ; variación admitida entre 15 – 30° C.


Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
 Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

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


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

6737



8. Proyecto de Prospectos

SUNITINIB FADA
L-MALATO DE SUNITINIB

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓNCada cápsula de **SUNITINIB 12,5 mg** contiene:


SUNITINIB (como sal L-Malato)	12,5 mg
Croscaramelosa sódica	6.6 mg
Manitol	80 mg
Povidona	5.6 mg
Estearato de magnesio	1.1 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio(E171)	3.5 mg

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	25 mg
Croscaramelosa sódica	5.01 mg
Manitol	39.66 mg
Povidona	4.17 mg
Estearato de magnesio	1.25 mg
Gelatina	57 mg
Indigo carmín	0.09 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg

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

SUNITINIB (como sal L-Malato)	50 mg
Croscaramelosa sódica	10.02 mg
Manitol	79.32 mg
Povidona	8.35 mg
Estearato de Magnesio	2.5 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg
Gelatina	57 mg
Indigo Carmín	0.09 mg
Oxido de Hierro amarillo	0.15 mg


 Laboratorio Internacional Argentino S.r.l.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

6737



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE04.

INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

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

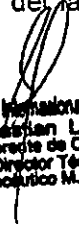
SUNITINIB, L-Malato de Sunitinib, de administración oral, es un inhibidor multi-cinasa que actúa sobre varios receptores de la tirosina cinasa. El L-Malato de Sunitinib se denomina químicamente como la sal (1:1) del ácido 2(S)-hidroxibutanodioico (ácido L-málico) con la *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1*H*-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.

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

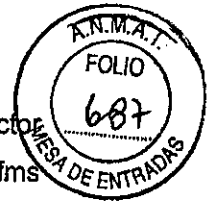
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

El L-Malato de Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer. Se evaluó la actividad inhibitoria de sunitinib contra una variedad de cinasas (> 80 cinasas) y se lo identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), receptores del factor de


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (sigla en inglés: SCF) KIT, receptor tirosina cinasa-3 tipo fms (FLT3), receptor de los factores estimulantes de colonias Tipo 1 (sigla en inglés: CSF-1R), y el receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (RET). La inhibición por parte de sunitinib de la actividad de estos RTKs se ha demostrado en los ensayos celulares y bioquímicos, y la inhibición de la función se ha demostrado en los ensayos de proliferación celular. El metabolito principal presenta una potencia similar comparada con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

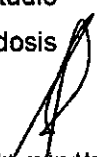
Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (T_{max}) luego de la administración oral. Las comidas no producen efectos sobre la biodisponibilidad de sunitinib. Sunitinib puede ingerirse con o sin alimentos.

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

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

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

Eliminación: La principal vía de eliminación es a través de las heces. En un estudio de equilibrio de masa realizado con sunitinib [¹⁴C] en humanos, el 61% de la dosis


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



fue eliminada en las heces, la eliminación renal fue del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales componentes relacionados con el fármaco identificados en el plasma, orina y heces, representando el 91,5; 86,4 y 73,8% de la radioactividad en muestras agrupadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y en las heces pero en general no se encontraron en el plasma. El clearance oral total (CL/F) osciló entre 34 y 62 L/h con una variabilidad interpaciente del 40%.

Luego de la administración de una dosis oral única a voluntarios sanos, las vidas medias terminales de sunitinib y su metabolito activo principal son de aproximadamente 40 a 60 horas y 80 a 110 horas, respectivamente. Con la administración diaria reiterada, sunitinib se acumula de tres a cuatro veces, mientras que el metabolito principal se acumula de siete a diez veces. Las concentraciones de sunitinib en el estado estable y de su metabolito activo principal se alcanzan dentro de los 10 a 14 días. Para el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y de su metabolito activo oscilaron entre 62,9 y 101 ng/mL. Ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o del metabolito activo principal se observó con la administración diaria reiterada o con los ciclos reiterados en los regímenes de dosis evaluados.

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


Farmacocinética en poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población, de acuerdo a los datos demográficos, indican que la edad, el

peso corporal, el clearance de creatinina, la raza, el sexo o el puntaje del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Cooperativo de Oncología del Este) no producen efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de SUNITINIB o de su metabolito activo principal.

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

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian/Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



se mantuvo sin alteraciones en pacientes con clearance de creatinina calculados en el rango de 42 a 347 mL/min.

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

Ensayos clínicos

La seguridad clínica y eficacia de SUNITINIB se han estudiado en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) luego de la progresión o intolerancia al mesilato de imatinib, y en pacientes con carcinoma metastásico de células renales (MRCC).

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Estudio A

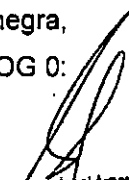
El estudio A fue un estudio internacional de SUNITINIB de dos ramas de tratamiento, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con GIST que habían presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con mesilato de imatinib (imatinib) o que eran intolerantes al imatinib. El objetivo fue comparar el tiempo a la progresión del tumor (sigla en inglés: TTP) en pacientes que estaban

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

La población con intención de tratar (sigla en inglés: ITT) incluyó 312 pacientes. Doscientos siete (207) pacientes fueron randomizados a la rama SUNITINIB, y 105 pacientes fueron randomizados al grupo placebo.

Los datos demográficos de los grupos tratados con SUNITINIB y con placebo fueron comparables con respecto a la edad (69% vs. 72% < 65 años para SUNITINIB vs. placebo, respectivamente), el sexo (masculino: 64% vs.

61%), la raza (blanca, 88% en ambas ramas; asiática, 5% en ambas ramas; negra, 4% en ambas ramas; y el resto no informadas) y el estado general (Escala ECOG 0:


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian/ Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

44% vs. 46%, ECOG 1: 55% vs. 52% y ECOG 2: 1% vs. 2%). Los tratamientos previos incluyeron cirugía (94% vs. 93%) y radioterapia (8% vs. 15%). Los resultados del tratamiento previo con imatinib también fueron comparables entre las ramas e incluyeron intolerancia (4% vs. 4%), progresión dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento (17% vs. 16%) o progresión después de los 6 meses (78% vs. 80%).

Se realizó un análisis provisorio y planificado de la seguridad y eficacia luego de que se produjeron 149 eventos de TTP. Se registró una ventaja estadísticamente significativa de SUNITINIB sobre el placebo en cuanto al TTP, así como también en la sobrevida libre de progresión. Los datos sobre sobrevida global no fueron definitivos en el momento del análisis provisorio. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del Estudio A en GIST (análisis provisorios)

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

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

* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,0042 (Límite de detención O'Brien Fleming)

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

6737



b Tiempo a partir de la randomización hasta la progresión o muerte debida cualquier causa.

c Prueba chi-cuadrado de Pearson.

Estudio B

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

Carcinoma de células renales

Carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve) Se realizó un estudio multicéntrico internacional y randomizado de comparación de SUNITINIB como agente único con IFN- α en pacientes con carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (*naïve*). Su objetivo fue comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes que recibían SUNITINIB vs. pacientes que recibían IFN- α . Otros puntos finales incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la sobrevida global (OS) y el perfil de seguridad. Setecientos cincuenta (750) pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir o bien 50 mg de SUNITINIB una vez por día según el esquema 4/2 o bien IFN- α administrado por vía subcutánea a 9 MUI, tres veces por semana. Los pacientes fueron tratados hasta que la enfermedad progresó o se retiraron del estudio.

La población con intención de tratar (ITT) para el análisis provisorio incluyó 750 pacientes; 375 fueron randomizados a SUNITINIB y 375 fueron randomizados a IFN- α . Los datos demográficos de los grupos tratados con SUNITINIB e IFN- α fueron comparables con respecto a la edad (59% vs. 67% <65 años para SUNITINIB vs. IFN-

α , respectivamente), el sexo (masculino: 71% vs. 72%), la raza (blanca, 94% vs. 91%; asiática, 2% vs. 3%; negra 1% vs. 2%; y el resto no informada) y el estado general (escala ECOG 0: 62% vs. 61%; ECOG 1, 38% en cada rama y ECOG 2, 0 vs. 1%). Los tratamientos anteriores incluyeron nefrectomía (91% vs. 89%) y radioterapia (14% en cada rama). La enfermedad metastásica más común presente


Laboratorio Internacional Argentino S.A
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

en la etapa de selección fue la de pulmón (78% vs. 80%, respectivamente) seguida por la de ganglios linfáticos (58% vs. 53%, respectivamente) y la de huesos (30% en cada rama). La mayoría de los pacientes presentaba múltiples (2 o más) sitios metastásicos en la visita basal (80% vs. 77%, respectivamente).

Un análisis provisorio programado mostró una ventaja estadísticamente significativa de SUNITINIB sobre IFN- α en el objetivo PFS (ver Tabla 2 y Figura 2). En los factores de estratificación especificados previamente LDH ($>1,5$ el LSN vs. $\leq 1,5$ el LSN), estado general según la escala ECOG (0 vs. 1) y nefrectomía previa (sí vs. no), la proporción de riesgo (hazard ratio) favoreció a SUNITINIB sobre IFN- α . La ORR fue superior en la rama de SUNITINIB (ver Tabla 2). Los datos de OS no fueron definitivos al momento del análisis provisorio.

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

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

IC: Intervalo de confianza, NC: No corresponde

a Determinación ciega efectuada por el laboratorio central de radiología. Las imágenes de 90 de los pacientes no habían sido examinadas al momento del análisis.

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

Carcinoma de células renales metastásico refractario a las citoquinas

El uso de SUNITINIB como agente único en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico refractario a las citoquinas se investigó en dos estudios multicéntricos de rama única. Todos los pacientes que participaron en estos estudios fracasaron con los tratamientos previos basados en citoquinas. En el Estudio 1, el fracaso a las terapias previas con citoquinas se basó en pruebas

6737




radiográficas de progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)] o los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante o dentro de los 9 meses de completar un tratamiento con citoquinas (IFN- α , interleuquina 2, o IFN- α más interleuquina 2; los pacientes que fueron tratados con IFN- α solo, debían haber recibido tratamiento por al menos 28 días). En el Estudio 2, el fracaso a la terapia previa con citoquinas se definió como progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable relacionada con el tratamiento. El punto final para ambos estudios fue la ORR (Tasa de Respuesta Objetiva). La duración de la respuesta (DR) también fue evaluada.

Ciento seis (106) pacientes participaron del Estudio 1 y 63 pacientes participaron del Estudio 2. Los pacientes recibieron 50 mg de SUNITINIB en un esquema 4/2. La terapia se continuó hasta que los pacientes reunieran los criterios para la suspensión o tuvieran enfermedad progresiva. Las condiciones de los resultados del ECOG [Grupo Cooperativo de Oncología del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], raza, sexo y edad inicial de los pacientes fueron comparables entre los Estudios 1 y 2. Aproximadamente el 86 – 94% de los pacientes en los dos estudios eran de raza blanca. Los hombres componían el 65% de la población agrupada. La edad media fue de 57 años y osciló entre los 24 y 87 años en los estudios. Todos los

pacientes tuvieron condiciones de resultados ECOG < 2 en la visita de selección. La malignidad basal y los antecedentes de tratamientos previos del paciente fueron comparables entre los Estudios 1 y 2. A través de los dos estudios, el 95% de la población agrupada de pacientes tuvieron al menos algunos componentes histológicos de células claras. En el Estudio 1 se requirió que todos los pacientes tuviesen un componente histológico de células claras. La mayoría de los pacientes que

participaron de estos estudios (97% de la población agrupada) habían sido sometidos a una nefrectomía; se requirió nefrectomía previa en los pacientes que participaron del Estudio 1. Todos los pacientes habían recibido un régimen previo con citoquinas. La enfermedad metastásica presente al momento del ingreso al estudio incluyó metástasis en el pulmón en el 81% de los pacientes. Las metástasis en el hígado fueron más comunes en el Estudio 1 (27% vs. 16% en el Estudio 2) y las metástasis óseas fueron más comunes en el Estudio 2 (51% vs. 25% en el Estudio 1); el 52% de los pacientes en la población agrupada presentó por lo menos


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutica M.N. 14.748



3 sitios metastásicos. Los pacientes con metástasis cerebral o enfermedad leptomeníngea conocidas fueron excluidos de ambos estudios.

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

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

Parámetros de eficacia	Estudio 1 (N = 106)	Estudio 2 (N = 63)
Tasa de respuesta objetiva [%; (95% IC)]	34.0a (25.0, 43.8)	36.5b (24,7; 49,6)
Duración de la Respuesta (DR) [mediana en semanas (95% IC)]	* (42.0, **)	54 b (34,3; 70,1)

IC = (Intervalo de confianza)

* La mediana de la DR todavía no se ha alcanzado

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


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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

SUNITINIB puede ser ingerido con o sin alimentos.

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


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



MODIFICACIÓN DE LA DOSIS

Se recomienda el incremento de la dosis o su reducción a razón de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerancia individual.

Los *inhibidores potentes de la CYP3A4* tales como el ketoconazol pueden **augmentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUNITINIB a un mínimo de 37,5 mg diarios si SUNITINIB debe ser co-administrado con un inhibidor potente de la

CYP3A4 (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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

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

6737



CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Disfunción Ventricular Izquierda


Se recomienda discontinuar SUNITINIB ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia

cardíaca congestiva (ICC). La dosis de SUNITINIB debe interrumpirse y/o reducirse en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC pero con una fracción de eyección < 50% y > 20% por debajo de la inicial.

La cantidad de pacientes que sufrió una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue mayor entre los pacientes tratados con SUNITINIB que entre los pacientes que recibieron placebo o interferón- α (IFN- α).

En el Estudio A de GIST, 22/209 pacientes (11%) con SUNITINIB y 3/102 pacientes (3%) con placebo tuvieron valores de la FEVI emergentes del tratamiento por debajo del LIN. Nueve de 22 pacientes con GIST a los que se les administró SUNITINIB, con cambios de la FEVI, se recuperaron sin intervención. Cinco pacientes tuvieron una recuperación documentada de la FEVI luego de la intervención (reducción de la dosis en 1 paciente, agregado de medicamentos antihipertensivos o diuréticos en 4 pacientes). Seis pacientes abandonaron el estudio sin recuperación documentada. Además, tres pacientes con SUNITINIB tuvieron reducciones de grado 3 en la función sistólica ventricular izquierda presentando una FEVI < 40%; dos de estos pacientes fallecieron sin recibir más de la droga en estudio. Ningún paciente con GIST que recibió placebo presentó una disminución de la FEVI de grado 3. En el Estudio A de GIST, 1 paciente con SUNITINIB y 1 paciente con placebo fallecieron debido a insuficiencia cardíaca diagnosticada; 2 pacientes que recibieron SUNITINIB y 2 pacientes con placebo fallecieron por paro cardíaco emergente del tratamiento.

En el estudio de pacientes con carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (*naïve*), 78/375 pacientes (21%) y 44/360 pacientes (12%) tratados con SUNITINIB e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del LIN. Trece pacientes que recibieron SUNITINIB (4%) y cuatro que recibieron IFN- α (1%) presentaron disminuciones de la FEVI de > 20% respecto al nivel basal y


Laboratorio Interlabo Argentina S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



hasta por debajo del 50%. Se informó disfunción del ventrículo izquierdo en tres pacientes (1%) e ICC en un paciente (< 1%) que recibió SUNITINIB.

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 con SUNITINIB. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga. Los médicos deben evaluar que el beneficio potencial justifique el riesgo en tales circunstancias. **A los pacientes se los debe monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de ICC mientras reciben SUNITINIB. Las evaluaciones periódicas e iniciales de la FEVI también deben considerarse mientras el paciente está recibiendo SUNITINIB. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección.**

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes


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

La *Torsade de Pointes* se ha observado en < 0,1% de los pacientes expuestos al SUNITINIB.

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

Eventos Hemorrágicos

Se produjeron eventos de sangrado en 112/375 (30%) pacientes, vírgenes de tratamiento que recibieron SUNITINIB para tratar el cáncer renal metastásico en



Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N.º 14.749

6737



comparación con los 27/360 pacientes (8%) que recibieron IFN- α . Se produjeron eventos de sangrado en 37/202 pacientes (18%) que recibieron SUNITINIB en el Estudio A de GIST, comparado con 17/102 pacientes (17%) que recibieron placebo. El evento adverso hemorrágico más comúnmente informado fue epistaxis. Eventos adversos de sangrado, menos frecuentes en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o GIST, incluyeron sangrado rectal, gingival, gastrointestinal superior, genital, y sangrado de heridas. En el Estudio A de GIST, 14/202 pacientes (7%) que recibieron SUNITINIB y 9/102 pacientes (9%) con placebo tuvieron eventos de sangrado de grado 3 ó 4.

Además, un paciente en el Estudio A que se encontraba en la rama placebo, tuvo un evento de sangrado gastrointestinal fatal durante el Ciclo 2. La mayoría de los eventos en pacientes con cáncer renal metastásico fueron de grado 1 ó 2; hubo un evento de grado 5 de hemorragia gástrica en un paciente que no había recibido tratamiento previo.

Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratados con 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 observó hemorragia pulmonar fatal en 2 pacientes que estaban recibiendo SUNITINIB, en un estudio clínico de pacientes con cáncer de pulmón

metastásico de células no pequeñas (CPCNP). Ambos pacientes presentaron histología celular escamosa.

SUNITINIB no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con CPCNP. Hemorragia tumoral de grado 3 y 4 emergente del tratamiento ocurrió en 5/202 pacientes (3%) con GIST que estaban recibiendo SUNITINIB en el Estudio A. Las hemorragias tumorales fueron observadas de manera temprana en el Ciclo 1 y tardía en el Ciclo 6. Uno de estos cinco pacientes no recibió más la droga luego de la hemorragia tumoral. Ninguno de los otros cuatro pacientes discontinuó el tratamiento o experimentó un retraso en la administración de la dosis debido a la hemorragia tumoral. Ningún paciente con GIST en la rama placebo del Estudio A padeció hemorragia intratumoral. No se ha observado hemorragia tumoral en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriales y exámenes físicos.


Laboratorio Internacional Argentino S.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces fatales incluyendo perforación gastrointestinal, rara vez ocurrieron en pacientes con tumores malignos intra-abdominales tratados con SUNITINIB.


Hipertensión

Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos en cuanto sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En casos de hipertensión severa, se recomienda la suspensión temporaria de SUNITINIB hasta que la hipertensión esté controlada.

Entre los pacientes tratados por carcinoma metastásico de células renales, vírgenes de tratamiento, 111/375 (30%) de los que recibieron SUNITINIB presentaron hipertensión, en comparación con 13/360 (4%) de los pacientes bajo tratamiento con IFN- α . Se observó hipertensión grado 3 en 36/375 pacientes con carcinoma metastásico de células renales vírgenes de tratamiento (10%) que recibieron SUNITINIB en comparación con 1/360 pacientes (<1%) tratados con IFN- α . A pesar de que los casos de hipertensión de todo grado fueron similares en los pacientes con GIST que recibieron SUNITINIB en comparación con los asignados a placebo, se informó hipertensión de grado 3 en 9/202 pacientes con GIST tratados con SUNITINIB (4%), y en ninguno de los pacientes con GIST que recibieron placebo. No se informó hipertensión de grado 4. La dosis de SUNITINIB se redujo o se demoró temporalmente por hipertensión en 18/375 (5%) de los pacientes que participaron del estudio sobre carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento. Dos pacientes con carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento, incluido un paciente con hipertensión arterial maligna, y ningún paciente con GIST discontinuó el tratamiento debido a hipertensión. Ocurrió hipertensión severa (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica) en 8/202 pacientes con GIST que recibieron SUNITINIB (4%), en 1/102 pacientes con GIST tratados con placebo (1%), en 20/375 pacientes con carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (5%) que recibieron SUNITINIB y en 2/360 pacientes (1%) tratados con IFN- α .

Disfunción tiroidea

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



realizar un monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y deben ser tratados de acuerdo a la práctica médica estándar.

Se observó hipotiroidismo adquirido emergente del tratamiento en 8 pacientes (4%) con GIST que recibieron SUNITINIB versus uno (1%) con placebo. Se informó hipotiroidismo como evento adverso en 11 pacientes (3%) en el estudio de carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento, tratados con SUNITINIB y en un paciente (< 1%) en la rama IFN- α . Otros 7 pacientes (2%) sin

antecedentes de hipotiroidismo comenzaron a recibir tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea durante la participación en el estudio.

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


Función suprarrenal

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

Se observó toxicidad suprarrenal en estudios no clínicos, con dosis repetidas, con una duración de 14 días a 9 meses, en ratas y monos con exposiciones plasmáticas tan bajas como 0,7 veces la AUC observada en los estudios clínicos. Los cambios histológicos de la glándula suprarrenal se caracterizaron por hemorragia, necrosis, congestión, hipertrofia e inflamación. En los estudios clínicos, TC/IRM obtenidas en 336 pacientes luego de la exposición a uno o más ciclos de SUNITINIB no demostraron evidencias de hemorragia suprarrenal o necrosis. La prueba de estimulación de ACTH fue realizada en aproximadamente 400 pacientes a través de estudios clínicos múltiples de SUNITINIB. Entre los pacientes con pruebas de estimulación ACTH basal normal, un paciente desarrolló resultados de pruebas consistentemente

anormales durante el tratamiento que son inexplicables y pueden estar relacionados al tratamiento con SUNITINIB. Once pacientes adicionales con pruebas iniciales normales tuvieron anomalías en la prueba final realizada, con niveles pico de cortisol de 12-16,4 mcg/dL (normal > 18 mcg/dL) luego de la estimulación. En ninguno de estos pacientes se informaron evidencias clínicas de insuficiencia suprarrenal.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Inhibidores de CYP3A4: Los inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de SUNITINIB con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, dio como resultado aumentos del 49% y del 51% en los valores combinados (sunitinib + el metabolito activo principal) de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, respectivamente, luego de una dosis única de 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 aumentar las concentraciones plasmáticas de SUNITINIB. Se deberá considerar una reducción de la dosis de

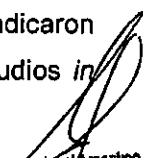
SUNITINIB cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Inductores de la CYP3A4: Los inductores de la CYP3A4 tales como rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de SUNITINIB con el inductor potente de la CYP3A4, rifampicina, dio como resultado una reducción del 23% y del 46% en los valores combinados (sunitinib + el metabolito activo principal) de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$,

respectivamente, luego de una dosis única de SUNITINIB 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, St. John's Wort (hipérico)] puede disminuir las concentraciones de sunitinib. St. John's Wort (hipérico) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de SUNITINIB de manera impredecible. Los pacientes que reciben SUNITINIB no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de SUNITINIB cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Estudios in vitro de inhibición e inducción de CYP: Los estudios *in vitro* indicaron que el sunitinib no induce ni inhibe las principales enzimas CYP. Los estudios *in*


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico/M.N. 14.749

6737



vitro llevados a cabo en los microsomas hepáticos humanos y en hepatocitos, sobre la actividad de CYP en las isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, y CYP4A9/11, indicaron que sunitinib y su metabolito

activo principal probablemente no tengan una interacción medicamentosa clínicamente relevante con las drogas que pueden ser metabolizadas por estas enzimas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

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

EMBARAZO Y LACTANCIA


Embarazo Categoría D

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

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

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

Los efectos embrionarios del sunitinib fueron evaluados en ratas (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y conejos (0,5; 1; 5; 20 mg/kg/día) gestantes. En ratas se observaron aumentos significativos en la incidencia de letalidad embrionaria y anomalías estructurales con dosis de 5 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica [AUC combinada de sunitinib + metabolito activo principal] alcanzada en los pacientes a quienes se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]). En conejos se observó un aumento significativo de la letalidad embrionaria con 5 mg/kg/día mientras que los efectos en el desarrollo se observaron con ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR de 50 mg/día). Los efectos en el desarrollo constaron de malformaciones esqueléticas fetales de las costillas y vértebras en ratas. En conejos, se observó labio leporino con 1 mg/kg/día y labio leporino y fisura palatina fueron observados


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



con 5 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces la AUC en pacientes a los que se administró la DDR). No se observaron pérdidas fetales ni malformaciones en ratas con dosis \leq 3 mg/kg/día (aproximadamente 2,3 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR).

Lactancia


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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

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

[Test de AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y en pruebas *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico A.N. 14.749

6737



mg/kg/día representó un nivel sin efectos en monos a los que se les administró sunitinib durante 9 meses.

Aunque la fertilidad no fue afectada en las ratas, SUNITINIB puede afectar la fertilidad en los humanos. En las ratas hembras, no se observaron efectos en la fertilidad con dosis de $\leq 5,0$ mg/kg/día [(0,5; 1,5; 5,0 mg/kg/día) administradas durante 21 días hasta el día 7 de gestación; la dosis de 5,0 mg/kg produjo una AUC que fue de aproximadamente 5 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR], sin embargo se observó letalidad significativa en embriones con dosis de 5,0 mg/kg. No se observaron efectos en la reproducción de ratas machos con dosis de (1, 3 ó 10 mg/kg/día) durante 58 días previos al apareamiento con hembras no tratadas. La fertilidad, la copulación, los índices de concepción y la evaluación de los espermias (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectadas por sunitinib con dosis ≤ 10 mg/kg/día (la dosis de 10 mg/kg/día produjo una AUC media que fue aproximadamente 25,8 veces la AUC en pacientes a los que se les administró la DDR).

USO EN PEDIATRÍA

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

Se observó displasia fiseal en monos *Cynomolgus* con placas de crecimiento abiertas tratados durante ≥ 3 meses (dosis de 3 meses de 2, 6, 12 mg/kg/día; 8 ciclos de dosis de 0,3; 1,5; 6,0 mg/kg/día) con sunitinib con dosis que fueron $> 0,4$ veces la DDR basada en la exposición sistémica (AUC). En ratas en período de desarrollo tratadas continuamente durante 3 meses (1,5; 5,0 y 15,0 mg/kg) o 5 ciclos (0,3; 1,5 y 6,0

mg/kg/día), las anormalidades óseas consistieron en engrosamiento del cartílago epifisario del fémur y un aumento de fractura de tibia con dosis ≥ 5 mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR basada en la AUC).

Además, se observaron caries dentales en ratas con > 5 mg/kg. La incidencia y gravedad de la displasia fiseal estuvieron relacionadas con las dosis y fueron reversibles cuando se terminó el tratamiento, sin embargo no sucedió lo mismo con los hallazgos a nivel dental. No se observó ningún nivel sin efectos en los monos tratados continuamente durante 3 meses, pero fue con 1,5 mg/kg/día cuando se los trató

intermitentemente durante 8 ciclos. En ratas el nivel sin efectos en los huesos fue ≤ 2 mg/kg/día.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

USO EN ANCIANOS

6737



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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

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

palmas de las manos y las plantas de los pies.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Generalidades

Los siguientes datos ilustran la exposición a SUNITINIB en 577 pacientes que participaron en un ensayo controlado con placebo (n=202) para el tratamiento de GIST o que participaron en un ensayo con control activo (n=375) para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico. En estos dos estudios, 225 pacientes estuvieron expuestos a SUNITINIB durante 6 meses como mínimo y 16 pacientes estuvieron expuestos por más de un año. La población consistía de sujetos de entre 23 – 87 años de edad, el 69% de sexo masculino y el 31% de sexo femenino. Su distribución racial era 92% raza blanca, 3% asiáticos, 2% raza negra.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián / Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



3% raza no informada. Los pacientes recibieron una dosis oral inicial de 50 mg diarios conforme al esquema 4/2 en ciclos repetidos.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con GIST o carcinoma de células renales metastásico fueron fatiga, astenia, diarrea, náuseas, mucositis/estomatitis, vómitos, dispepsia, dolores abdominales, constipación, hipertensión, exantema, eritrodísestesia palmo plantar, cambios en la pigmentación de la piel, disgeusia, anorexia y sangrado. Las reacciones adversas potencialmente graves como disfunción del ventrículo izquierdo, prolongación del intervalo QT, hemorragia, hipertensión y función suprarrenal se tratan en la sección *Advertencias y Precauciones*. A continuación se describen otras reacciones adversas que se presentaron en los estudios de GIST y carcinoma de células renales metastásico.

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

Eventos Adversos en el Estudio A de GIST


La duración media del tratamiento en el estudio ciego fue de dos ciclos para los pacientes con SUNITINIB (promedio 3,0 en un rango de 1-9) y un ciclo (promedio 1,8 en un rango de 1-6) para los pacientes con placebo. Se realizaron reducciones de dosis en 23 pacientes (11%) con SUNITINIB y en ninguno con placebo.

Interrupciones de las dosis ocurrieron en 59 pacientes (29%) con SUNITINIB y 31 pacientes (30%) con placebo.

Las tasas de reacciones adversas no fatales emergentes del tratamiento que ocasionaron una discontinuación permanente fueron del 7% y 6% en los grupos de SUNITINIB y placebo, respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ambos grupos de estudio fueron de grado 1 ó 2 de gravedad. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 ó 4 se informaron en el 56% versus 51% de los pacientes con SUNITINIB versus placebo, respectivamente. La Tabla 4 compara la

incidencia de las reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron SUNITINIB y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo.


Laboratorio Internacional Argentino S.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737



Tabla 4. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con GIST que recibieron SUNITINIB y que fueron informadas más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo en el Estudio A*

Reacciones adversas n (%)	GIST			
	Sunitinib (n=202)		Placebo (n=102)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquiera		114 (56)		52 (51)
Gastrointestinales				
Diarrea	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
Mucositis/ estomatitis	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
Constipación	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)
Cardiovasculares				
Hipertensión	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)
Dermatológicos				
Rash	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)
Decoloración de la piel	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
Síndrome mano-pie	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
Neurológicos				0 (0)
Alteraciones del gusto	42 (21)	0 (0)	12 (12)	

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737
6737



Músculo-esqueléticas				
Mialgia/Dolor en los miembros	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
Metabolismo-Nutrición				
Anorexia	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
Astenia	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

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


Se informó dolor oral diferente de la mucositis/estomatitis en 12 pacientes (6%) con SUNITINIB versus 3 (3%)

con placebo. Se observaron cambios de color del cabello en 15 pacientes (7%) con SUNITINIB versus 4 (4%) con placebo. Se informó alopecia en 10 pacientes (5%) con SUNITINIB versus 2 (2%) con placebo.

La Tabla 5 proporciona las anomalías de laboratorio comunes, emergentes del tratamiento ($\geq 10\%$).

Tabla 5. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con GIST del Estudio A que recibieron SUNITINIB o placebo*.

	GIST			
	Sunitinib (n=202)		Placebo (n=102)	
Reacciones adversas n (%)	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquiera		68 (34)		22 (22)
Gastrointestinales				


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

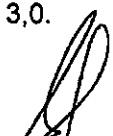
6737



ASAT/ ALAT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)
Fosfatasa alcalina	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)
Bilirrubina total	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)
Bilirrubina indirecta	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Aamilasa	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)
Lipasa	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)
Cardiovasculares				
Disminución de la FEVI	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
Renales/ metabólicos				
Creatinina	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
Disminución de potasio	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
Aumento de sodio	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
Hematológicos				
Neutrófilos	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
Linfocitos	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
Hemoglobina	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)
Plaquetas	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)

FEVI = Fracción de eyección ventricular izquierda

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


 Laboratorio Internacional Argentino S.r.l.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



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

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


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

La población de pacientes en tratamiento para el análisis provisorio de seguridad del estudio de carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento (*naïve*) incluyó 735 pacientes; 375 fueron asignados aleatoriamente a SUNITINIB y 360 a IFN- α . La duración media del tratamiento fue de 5,6 meses (rango de 0,4 – 15,6) en la rama SUNITINIB y 4,1 meses (rango de 0,1 – 13,7) en la rama de tratamiento con IFN- α . Se redujeron las dosis en 121 pacientes (32%) que recibieron SUNITINIB y 77 pacientes (21%) que recibieron IFN- α . Se interrumpieron las dosis en 142 pacientes (38%) bajo tratamiento con SUNITINIB y 115 pacientes (32%) asignados a IFN- α . Las tasas de reacciones adversas no fatales emergentes del tratamiento

que provocaron una discontinuación permanente fueron del 9% y del 12% en los grupos tratados con SUNITINIB e IFN- α , respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento, en ambas ramas del estudio, fueron de grado 1 ó 2 de severidad. Se informaron reacciones adversas de grado 3 ó 4 emergentes del tratamiento en 67% vs. 51% de los pacientes tratados con SUNITINIB e IFN- α , respectivamente.

En la Tabla 6 se compara la incidencia de las reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$) emergentes del tratamiento en pacientes tratados con SUNITINIB *versus* pacientes tratados con IFN- α

Tabla 6. Reacciones adversas informadas en al menos el 10% de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con SUNITINIB o INF- α *


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6737




	Carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento (naive)			
	Sunitinib (n=375)		Placebo (n=360)	
Reacciones adversas n (%)	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquiera	370 (99)	250 (67)	354 (98)	184 (51)
Constitucionales				
Fatiga	218 (58)	35 (9)	199 (55)	50 (14)
Astenia	79 (21)	27 (7)	85 (24)	20 (6)
Fiebre	62 (17)	3 (1)	129 (36)	0 (0)
Disminución de peso	45 (12)	0 (0)	54 (15)	2 (1)
Escalofríos	42 (11)	3 (1)	108 (30)	0 (0)
Gastrointestinales				
Diarrea	218 (58)	22 (6)	72 (20)	0 (0)
Náuseas	183 (49)	16 (4)	136 (38)	5 (1)
Mucositis/estomatitis	162 (43)	12 (3)	14 (4)	2 (<1)
Vómitos	105 (28)	15 (4)	51 (14)	3 (1)
Dispepsia	105 (28)	4 (1)	14 (4)	0 (0)
Dolor abdominal c	83 (22)	10 (3)	42 (12)	5 (1)


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

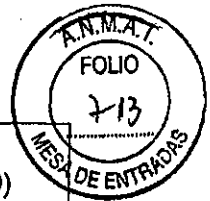
0737



Constipación	60 (16)	0 (0)	44 (12)	1 (<1)
Sequedad bucal	45 (12)	0 (0)	26 (7)	1 (<1)
ERGE/esofagitis por reflujo	42 (11)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
Flatulencias	39 (10)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Dolor oral	38 (10)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Glosodinia	37 (10)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Cardiovasculares				
Hipertensión	111 (30)	36 (10)	13 (4)	1 (<1)
Edema periférico	42 (11)	2 (1)	15 (4)	2 (1)
Dermatológicas				
Rash	103 (27)	3 (1)	40 (11)	2 (1)
Síndrome mano-pie	78 (21)	20 (5)	3 (1)	0 (0)
Decoloración de la piel/	72 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
piel amarillenta	67 (18)	1 (<1)	23 (6)	0 (0)
Piel seca	56 (16)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Alteraciones del color de				
cabello				
Neurológicas				


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M/N. 14.749

8737



Alteraciones del gusto d	166 (44)	1 (<1)	52 (14)	0 (0)
Cefaleas	68 (18)	3 (1)	61 (17)	0 (0)
Mareos	28 (7)	1 (<1)	42 (12)	1 (<1)

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

a Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con SUNITINIB incluyeron dolor de espalda (1%), artralgias (<1%), astenia (<1%), deshidratación (<1%), fatiga (<1%), dolores en las extremidades (<1%) y exantema (<1%).

b Las reacciones adversas de grado 4 en pacientes tratados con IFN- α incluyeron disnea (1%), fatiga (1%) y depresión (<1%).

c Incluye dolor en el flanco d Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia

e Incluye disminución del apetito f Incluye un paciente con hemorragia gástrica de grado 5

g Incluye estado de ánimo depresivo Las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 emergentes del tratamiento se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Anormalidades de laboratorio informadas en al menos el 10% de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (naïve), que recibieron SUNITINIB o IFN-α

	Carcinoma de células renales metastásico, en pacientes vírgenes de tratamiento (naïve)			
	Sunitinib (n=375)		Placebo (n=360)	
Reacciones adversas n (%)	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Gastrointestinales				
Fatiga				
ASAT	195 (52)	6 (2)	124 (34)	6 (2)
ALAT	171 (46)	10 (3)	140 (39)	6 (2)

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico A.N. 14.749

6737



Lipasa	196 (52)	60 (16)	153 (43)	23 (6)
Fosfatasa alcalina	156 (42)	7 (2)	126 (35)	6 (2)
Amilasa	118 (31)	19 (5)	101 (28)	8 (2)
Bilirrubina total	72 (19)	3 (1)	6 (2)	0 (0)
Bilirrubina indirecta	46 (12)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
Renales / Metabólicos				
Creatinina	246 (66)	1 (<1)	175 (49)	1 (<1)
Ácido úrico	155 (41)	43 (12)	112 (31)	29 (8)
Creatinacinasa	152 (41)	1 (<1)	35 (10)	2 (1)
Fósforo	134 (36)	17 (5)	115 (32)	22 (6)
Disminución de calcio	132 (35)	1 (<1)	133 (37)	0 (0)
Disminución de glucosa	73 (19)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
Albúmina	68 (18)	3 (1)	67 (19)	0 (0)
Aumento de glucosa	58 (15)	10 (3)	49 (14)	20 (6)
Disminución de sodio	51 (14)	18 (5)	41 (11)	9 (3)
Aumento de potasio	42 (11)	7 (2)	54 (15)	13 (4)
Aumento de sodio	40 (11)	0 (0)	35 (10)	0 (0)
Hematología				


 Laboratorio Internacional Argentina
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

Neutrófilos	271 (72)	44 (12)	166 (46)	24 (7)
Hemoglobina	266 (71)	11 (3)	232 (64)	16 (4)
Plaquetas	244 (65)	30 (8)	77 (21)	0 (0)
Linfocitos	223 (59)	44 (12)	227 (63)	79 (22)
Leucocitos	292 (78)	19 (5)	202 (56)	8 (2)

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


a Las anomalías de laboratorio de grado 4 en pacientes tratados con SUNITINIB incluyeron ácido úrico (12%), lipasa (3%), amilasa (1%), neutrófilos (1%), ALAT (<1%), disminución de calcio (<1%), fósforo (<1%), aumento de potasio (<1%), disminución de sodio (<1%) y hemoglobina (<1%).

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

Eventos tromboembólicos venosos

Siete pacientes (3%) con SUNITINIB y ninguno con placebo en el Estudio A de GIST experimentó eventos tromboembólicos venosos; cinco de los siete presentaron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos fueron de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento luego de la primera observación de TVP.

Ocho pacientes (2%) que recibieron SUNITINIB para el tratamiento de carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (*naïve*) presentaron eventos tromboembólicos venosos. En 4 de esos pacientes (1%) se observó tromboembolismo pulmonar, uno fue de grado 3 y tres fueron de grado 4; y en 4 pacientes (1%) se observó TVP incluyendo una de grado 3. La administración de SUNITINIB a un paciente se interrumpió en forma definitiva a causa de embolia pulmonar. La dosis se interrumpió en dos pacientes con embolia pulmonar y en un paciente con trombosis venosa profunda. Entre los pacientes que recibieron IFN- α para el tratamiento de carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (*naïve*), se


 Laboratorio Farmacéutico Argentino
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

6737



informaron seis (2%) eventos tromboembólicos venosos; un paciente (< 1%) experimentó una TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) presentaron tromboembolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

Funciones pancreática y hepática

Si los pacientes presentan síntomas de pancreatitis o de insuficiencia hepática, el tratamiento con SUNITINIB debe ser discontinuado. Se ha observado pancreatitis en 5 pacientes (1%) que recibieron SUNITINIB por carcinoma de células renales metastásico, vírgenes de tratamiento (*naïve*) y en 1 (<1%) de los tratados con IFN- α . En < 1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con SUNITINIB, se observó insuficiencia hepática.


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.

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

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


Laboratorio Integridad S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutica M.I. 14.749



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

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

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

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

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


SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosificación de SUNITINIB 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.

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

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

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



Laboratorio Farmacéutico S.A.
Sebastian Leonard
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 12.749

6737



CONSERVACIÓN

Conservar a 25° C ; variación admitida entre 15 – 30° C.

Almacenar en su envase original.

PRESENTACIÓN

SUNITINIB 12,5 mg: envases con 28 cápsulas.

SUNITINIB 25 mg: envases con 28 cápsulas.

SUNITINIB 50 mg: envases con 28 cápsulas.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

6737



INFORMACION PARA EL PACIENTE
SUNITINIB FADA
L-MALATO DE SUNITINIB
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con 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 prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

COMPOSICION:

SUNITINIB (como sal L-Malato)	12,5 mg
Croscarmelosa sódica	6.6 mg
Manitol	80 mg
Povidona	5.6 mg
Estearato de magnesio	1.1 mg
Gelatina	57 mg
Dióxido de titanio(E171)	3.5 mg

Cada cápsula SUNITINIB 25 mg contiene:

SUNITINIB (como sal L-Malato)	25 mg
Croscarmelosa sódica	5.01 mg
Manitol	39.66 mg
Povidona	4.17 mg
Estearato de magnesio	1.25 mg
Gelatina	57 mg
Indigo carmín	0.09 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg

6737



Cada cápsula SUNITINIB 50 mg contiene:

SUNITINIB (como sal L-Malato)	50 mg
Croscarmelosa sódica	10.02 mg
Manitol	79.32 mg
Povidona	8.35 mg
Estearato de Magnesio	2.5 mg
Dioxido de titanio	3.5 mg
Gelatina	57 mg
Indigo Carmín	0.09 mg
Oxido de Hierro amarillo	0.15 mg

QUE ES SUNITINIB FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:

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

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

QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SUNITINIB FADA:

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

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

Disfunción Ventricular Izquierda

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

La cantidad de pacientes que sufrió una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue mayor entre los pacientes tratados con SUNITINIB que entre los pacientes que recibieron placebo o interferón- α (IFN-

6737



a).

En el Estudio A de GIST, 22/209 pacientes (11%) con SUNITINIB y 3/102 pacientes (3%) con placebo tuvieron valores de la FEVI emergentes del tratamiento por debajo del LIN. Nueve de 22 pacientes con GIST a los que se les administró SUNITINIB, con cambios de la FEVI, se recuperaron sin intervención. Cinco pacientes tuvieron una recuperación documentada de la FEVI luego de la intervención (reducción de la dosis en 1 paciente, agregado de medicamentos antihipertensivos o diuréticos en 4 pacientes). Seis pacientes abandonaron el estudio sin recuperación documentada. Además, tres pacientes con SUNITINIB tuvieron reducciones de grado 3 en la función sistólica ventricular izquierda presentando una FEVI < 40%; dos de estos pacientes fallecieron sin recibir más de la droga en estudio. Ningún paciente con GIST que recibió placebo presentó una disminución de la FEVI de grado 3. En el Estudio A de GIST, 1 paciente con SUNITINIB y 1 paciente con placebo fallecieron debido a insuficiencia cardíaca diagnosticada; 2 pacientes que recibieron SUNITINIB y 2 pacientes con placebo fallecieron por paro cardíaco emergente.

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

NO TOME SUNITINIB FADA:

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si SUNITINIB es adecuado para usted.:

Niños y Mascotas

Mujeres embarazadas.

Mujeres que estén amamantando.

6737



COMO TOMAR SUNITINIB FADA:

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

SUNITINIB puede ser ingerido con o sin alimentos.

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

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON SUNITINIB FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Generalidades

Los siguientes datos ilustran la exposición a SUNITINIB en 577 pacientes que participaron en un ensayo controlado con placebo (n=202) para el tratamiento de GIST o que participaron en un ensayo con control activo (n=375) para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico. En estos dos estudios,

225 pacientes estuvieron expuestos a SUNITINIB durante 6 meses como mínimo y 16 pacientes estuvieron expuestos por más de un año. La población consistía de sujetos de entre 23 – 87 años de edad, el 69% de sexo masculino y el 31% de sexo femenino. Su distribución racial era 92% raza blanca, 3% asiáticos, 2% raza negra y 3% raza no informada. Los pacientes recibieron una dosis oral inicial de 50 mg diarios conforme al esquema 4/2 en ciclos repetidos.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con GIST o carcinoma de células renales metastásico fueron fatiga, astenia, diarrea, náuseas, mucositis/estomatitis, vómitos, dispepsia, dolores abdominales, constipación, hipertensión, exantema, eritrodisestesia palmo plantar, cambios en la pigmentación de la piel, disgeusia, anorexia y sangrado. Las reacciones adversas potencialmente graves como disfunción del ventrículo izquierdo,

6737



prolongación del intervalo QT, hemorragia, hipertensión y función suprarrenal se tratan en la sección *Advertencias y Precauciones*. A continuación se describen otras reacciones adversas que se presentaron en los estudios de GIST y carcinoma de células renales metastásico.

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

SOBREDOSIFICACION:

El tratamiento de la sobredosificación de SUNITINIB 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.

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

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE
UTILIZARSE**

BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA

6737



Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

PRESENTACIONES:

SUNITINIB 12,5 mg: envases con 28 cápsulas.

SUNITINIB 25 mg: envases con 28 cápsulas.

SUNITINIB 50 mg: envases con 28 cápsulas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

CONSERVACION

Conservar a 25° C ; variación admitida entre 15 – 30° C.

Almacenar en su envase original.

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013076-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6737**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SUNITINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: SUNITINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.



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

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO. SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 12.5 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 12.5 mg.

§ Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.10 mg, POVIDONA 5.60 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.60 mg, MANITOL 80.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

h



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

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO. SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 25 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 25 mg.

Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25 mg, POVIDONA 4.17 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.01 mg, INDIGO CARMIN 0.09 mg, MANITOL 39.66 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SUNITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE04.

Indicación/es autorizada/s: SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DESPUES DE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON MESILATO DE IMATINIB O DE LA INTOLERANCIA AL MISMO SUNITINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO Y/O METASTASICO (MRCC).

Concentración/es: 50 mg de SUNITINIB (COMO L-MALATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SUNITINIB (COMO L-MALATO) 50 mg.

Excipientes: GELATINA 57 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, POVIDONA 8.35 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.02 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, INDIGO CARMIN 0.09 mg, MANITOL 79.32 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N°

87523, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
23 SEP 2014
_____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6737

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.