FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunitinib Teva 12,5 mg cápsulas duras EFG
Sunitinib Teva 25 mg cápsulas duras EFG
Sunitinib Teva 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas duras de 12,5 mg
Cada cápsula contiene 12,5 mg de sunitinib.
Cápsulas duras de 25 mg
Cada cápsula contiene 25 mg de sunitinib.
Cápsulas duras de 50 mg
Cada cápsula contiene 50 mg de sunitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Sunitinib Teva 12,5 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con la tapa opaca de color anaranjado y cuerpo opaco de color anaranjado, con "12.5" impreso en tinta negra sobre la tapa. Cada cápsula de tamaño 4 (en conjunto la longitud cerrada es aproximadamente de 14,2 mm) contiene un polvo granulado de color naranja.

Sunitinib Teva 25 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con la tapa opaca de color naranja claro y cuerpo opaco de color anaranjado, con "25" impreso en tinta negra sobre la tapa. Cada cápsula de tamaño 3 (en conjunto la longitud cerrada es aproximadamente de 15,8 mm) contiene un polvo granulado de color naranja.

Sunitinib Teva 50 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con la tapa opaca de color naranja claro y cuerpo opaco de color naranja claro, con "50" impreso en tinta negra sobre la tapa. Cada cápsula de tamaño 2 (en conjunto la longitud cerrada es aproximadamente de 17,6 mm) contiene un polvo granulado de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
Sunitinib Teva está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM)
Sunitinib Teva está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad
En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg según la seguridad y la tolerabilidad individuales. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni disminuirse por debajo de 25 mg.

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4
La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos actualmente disponibles son limitados y están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Insuficiencia hepática
No es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individuales (ver sección 5.2).

Forma de administración
Sunitinib Teva se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse, ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

Trastornos de la piel y tejidos
Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección 4.8).

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitiniby durante la vigilancia postcomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral (ver sección 4.8).

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis (ver sección 4.8).

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada (ver sección 4.8).

Trastornos hematológicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la vigilancia postcomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib (ver sección 4.8).

Trastornos cardiacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo específicos adicionales para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos (ver sección 4.8).

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

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

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección < 50 % y > 20 % por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes clínicos conocidos de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alteraciones electrolíticas. Debe limitarse la administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib dentro de los ensayos clínicos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8).

En la vigilancia post comercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de una terapia de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar una analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib (ver sección 4.8)

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con distintos tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con distintos tumores sólidos (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal.

Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1 % de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas (ver sección 4.8).

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal (ver sección 4.8).

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

En pacientes con proteinuria de moderada a grave no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula (ver sección 4.8).

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa a la elección del momento para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad/angioedema
Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar (ver sección 4.8).

Convulsiones
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia postcomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo (ver sección 4.8).

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

Infecciones
Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.
Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección 4.8).

Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia
Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia(ver sección 4.8).

Encefalopatía hiperamonémica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib (ver sección 4.8). En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, se debe medir el nivel de amoníaco y se debe iniciar un tratamiento clínico adecuado.

Excipientes

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Medicamentos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib
Efecto de los inhibidores del CYP3A4
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP 3A4 ketoconazol ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concetracción máxima ($C_{max)}$ y del área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)
Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM (ver sección 5.2).

Medicamentos que puede reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib
Efecto de los inductores del CYP3A4
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4 rifampicina ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Sunitinib Teva.

Embarazo
No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). Sunitinib Teva no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Sunitinib Teva durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con Sunitinib Teva, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia
Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen Sunitinib Teva.

Fertilidad
Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección 4.4 o en la sección 4.8 que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se enumeran a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas post-comercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Tabla 1 – Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100**	**Raras ≥1/10.000 a <1/1.000**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas[a] Infecciones respiratorias[b, *] Abscesos[c,*] Infecciones por hongos[d] Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas[e] Sepsis[f,*]	Fascitis necrotizante[*] Infecciones bacterianas[g]		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica[h,*]	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito[i]	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral[*]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto[j]	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral[*] Accidente cerebrovascular[*] Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible[*]	Encefalopatía hiperamonémica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio[k,*] Disminución de la fracción de eyección[l]	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio[m,*] Insuficiencia cardiaca[*] Cardiomiopatía[*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda[*] Torsades de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral[*]		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar[*] Derrame pleural[*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo[n] Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar[*] Insuficiencia respiratoria[*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[o] Dolor abdominal[p] Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal[*] Esofagitis[*] Distensión abdominal Molestia abdominal	Perforación gastrointestinal[q,*] Pancreatitis Fístula anal Colitis[r] Colitis isquémica[r]		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática[*] Colecistitis[s,*] Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel[t] Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción[u] Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea[v] Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas[w]		Eritema multiforme[*] Síndrome de Stevens-Johnson[*] Pioderma gangrenoso Necrolisis epidérmica tóxica[*]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula[*]	Rabdomiolisis[*] Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal[*] Insuficiencia renal	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		aguda* Cromaturia Proteinuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga[x] Edema[y] Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la gripe Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada[z] Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

* Incluyendo acontecimientos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

[a] Nasofaringitis y herpes oral

[b] Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio

[c] Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental

[d] Candidiasis esofágica y candidiasis oral

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[e] Celulitis e infección cutánea
[f] Sepsis y choque septicémico
[g] Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis
[h] Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico
[i] Apetito disminuido y anorexia
[j] Disgeusia, ageusia y alteración del gusto
[k] Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria eisquemia miocárdica
[l] Fracción de eyección disminuida/anormal
[m] Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio y infarto miocárdico silente
[n] Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo
[o] Estomatitis y estomatitis aftosa
[p] Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen
[q] Perforación gastrointestinal y perforación intestinal
[r] Colitis y colitis isquémica
[s] Colecistitis y colecistitis acalculosa
[t] Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación
[u] Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica
[v] Reacción cutánea y trastorno de la piel
[w] Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas
[x] Fatiga y astenia
[y] Edema facial, edema y edema periférico
[z] Amilasa y aumento de amilasa

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones
Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver también sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET (ver sección 4.4).

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-α). Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos
Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; sunitinib no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina.
Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥20% y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN-α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN-α. Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN-α. Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y
en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN-α, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.
Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

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

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales
Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET (ver sección 4.4).

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares
Se ha notificado disfunción hepática, que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de formación de fístulas, algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4).

Exploraciones complementarias
Los datos de ensayos preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardiaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamenteel doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0) (ver sección 4.4).

<u>Seguridad a largo plazo en CCRM</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase I de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardiacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca (ver sección 5.1).

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteín-quinasa, código ATC: L01EX01

Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión metastásica del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRß), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del receptor del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínicas de sunitinib en el tratamiento de pacientes con GIST que eran resistentes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del tratamiento), en el tratamiento de pacientes con CCRM y en el tratamiento de pacientes con pNET no resecable.

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

Tumor del estroma gastrointestinal

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

En este ensayo, la mediana del TPT fue de 34,0 semanas (IC 95% = 22,0 – 46,0).

Se realizó un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado Fase 3 de sunitinib en pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el régimen 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TPT, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. En el momento del análisis intermedio preespecificado, la mediana del TPT en el brazo de sunitinib fue de 28,9 semanas (IC 95%= 21,3 - 34,1) según la evaluación del investigador, y de 27,3 semanas (IC 95%= 16,0 - 32,1) según la evaluación del comité de revisión independiente y fue más largo que el TPT del placebo de forma estadística significativa , siendo los valores para placebo de 5,1 semanas (IC 95% = 4,4 - 10,1) según la evaluación del investigador y de 6,4 semanas (IC 95% = 4,4 - 10,0) según la evaluación del comité dea revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global (SG) fue estadísticamente favorable a sunitinib [razón de riesgos (HR, hazard ratio): 0,491 (IC 95%: 0,290 - 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de sunitinib.

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

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

Los análisis de las variables de eficacia primaria y secundaria en la fase abierta del estudio confirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis intermedio, tal y como se refleja en la Tabla2:

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

Tratamiento doble-ciego[a]					
	Mediana (IC 95%)		**Razón de riesgos (Hazard ratio)**		**Tratamiento grupo placebo cruzado[b]**
Variable	**Sunitinib**	**Placebo**	**(IC 95%)**	**P**	
Primaria: TPT (semanas)					
Intermedio	27,3 (16,0,32,1)	6,4 (4,4,10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,339 (0,244, 0,472)	<0,001	10,4 (4,3, 22,0)
Secundaria SLP (semanas)[c]					
Intermedio	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,9)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
ORR (%)[d]					
Intermedio	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
SG (semanas)[e]					
Intermedio	-	-	0,491 (0,290,	0,007	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			0,831)		
Final	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; NA = no aplicable; ORR = tasa de respuesta objetiva; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión; TTP = tiempo hasta la progresión tumoral.

[a] Resultados del tratamiento doble-ciego proceden de la población por intención de tratar y utilizando medidas radiológicas centrales, tal y como procedía.

[b] Resultados de eficacia para los 99 sujetos que se cruzaron desde placebo a sunitinib tras apertura del ciego. Los datos iniciales fueron reajustados en el momento del cruce y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.

[c] Los datos intermedios de SLP han sido actualizados de acuerdo a los nuevos cálculos de los datos originales.

[d] Los resultados de ORR se proporcionan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el IC 95%.

[e] Mediana no alcanzada debido a que los datos no eran aún definitivos.

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

Carcinoma de células renales metastásico no tratado previamente

Se realizó un ensayo Fase 3, aleatorizado, multicéntrico, internacional para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con IFN-α en pacientes con CCRM no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron tratamiento bien con sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas, consistentes en una administración oral diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (Régimen 4/2), o bien IFN-α, administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana, y 9 MU la tercera semana, y de ahí en adelante en 3 días no consecutivos cada semana.

La mediana de duración del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 – 46,1) para el tratamiento con sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1 – 45,6) para el tratamiento con IFN- α. Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento se notificaron en el 23,7% de los pacientes que recibieron sunitinib y en el 6,9% de los pacientes que recibieron IFN-α. Sin embargo, las tasas de discontinuación debido a reacciones adversas fueron del 20% para sunitinib y del 23% para IFN- α. Hubo interrupciones de dosis en 202 pacientes (54%) con sunitinib y en 141 pacientes (39%) con IFN-α. Hubo reducción de dosis en 194 pacientes (52%) con sunitinib y en 98 pacientes (27%) con IFN-α. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o hasta retirada del estudio. La variable principal de eficacia fue la SLP. Un análisis intermedio planificado mostró una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib con respecto a IFN-α, en este estudio, la mediana de la SLP para el grupo tratado con sunitinib fue de 47,3 semanas en comparación con 22,0 semanas para el grupo tratado con IFN-α; el HR fue de 0,415 (IC 95%: 0,320, 0,539, valor p <0,001). Otras variables de eficacia fueron ORR (en sus siglas en inglés), SG y seguridad. La evaluación radiológica central se discontinuó una vez alcanzada la variable de eficacia primaria. En el análisis final, la ORR tal y como determinó la evaluación del investigador fue del 46% (IC 95%: 41%, 51%) para el grupo de sunitinib y del 12,0% (IC 95%: 9%, 16%) para el brazo de IFN-α (p<0,001).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Los datos de SLP y SG, observados en la población con intención de tratar, determinados por la evaluación del laboratorio de radiología central, se resumen en la Tabla3:

Tabla 3 – Resumen de las variables de eficacia (población por intención de tratar, ITT)

Resumen de Supervivencia Libre de Progresión	**Sunitinib (N=375)**	**IFN-α (N=375)**
Sujetos que no progresaron o murieron [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujetos observados con progresión o muerte [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
SLP (semanas)		
Cuartil (IC 95%)		
25%	22,7 (18,0, 34,0)	10,0 (7,3, 10,3)
50%	48,3 (46,4, 58,3)	22,1 (17,1, 24,0)
75%	84,3 (72,9, 95,1)	58,1 (45,6, 82,1)
Análisis no estratificado		
Razón de riesgos (hazard ratio) (sunitinib frente IFN-α)	0,5268	
IC 95% para la razón de riesgos (hazard ratio)	(0,4316, 0,6430)	
Valor de p[a]	<0,0001	

Resumen de supervivencia global		
Sujetos que no han muerto [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujetos que han muerto [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
SG (semanas)		
Cuartil (95% IC)		
25%	56,6 (48,7, 68,4)	41,7 (32,6, 51,6)
50%	114,6 (100,1, 142,9)	94,9 (77,7, 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Análisis no estratificado		
Razón de riesgos (hazard ratio) (sunitinib frente IFN-α)	0,8209	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

IC 95% para la razón de riesgos (hazard ratio)	(0,6730, 1,0013)
Valor de p[a]	0,0510

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; IFN -α = interferón alfa; ITT = intención de tratar; N = número de pacientes; NA = no aplicable, OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión.
[a] Desde un análisis rango-logarítmico a 2-lados

Carcinoma de células renales metastásico resistente a citoquinas
Se realizó un ensayo Fase 2 de sunitinib en pacientes resistentes al tratamiento previo basado en citoquinas con interleukina-2 o IFN-α. Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib por vía oral, una vez al día durante un periodo de cuatro semanas consecutivas seguido por un periodo de 2 semanas de descanso, para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas (Régimen 4/2). La variable principal de eficacia fue la ORR, basada en los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST en sus siglas en inglés).

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

Se realizó un ensayo confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con CCRM resistente a la terapia previa basada en citoquinas. 106 pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el Régimen 4/2.

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

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

Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Un ensayo de apoyo Fase 2, multicéntrico y abierto evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib 50 mg al día como agente único en un Régimen 4/2 en pacientes con pNET no resecable. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de células de los islotes pancreáticos, la variable primaria de tasa de respuesta fue del 17%.

Se realizó un ensayo pivotal Fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib como agente único en pacientes con pNET no resecable.

Se requirió que los pacientes tuvieran progresión documentada, según RECIST, durante los 12 meses previos y se les distribuyó de forma aleatoria (1:1) para recibir sunitinib 37,5 mg una vez al día sin periodo de descanso programado (N=86) o placebo (N=85).

El objetivo primario era comparar la SLP en pacientes que recibieron sunitinib *versus* pacientes que recibieron placebo. Otras variables fueron la SG, la ORR, los PRO y la seguridad.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Se observó una ventaja clínicamente significativa en la SLP evaluada por el investigador para sunitinib sobre placebo. La mediana de la SLP fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib en comparación con los 5,5 meses del grupo placebo [razón de riesgos (hazard ratio): 0,418 (IC 95%: 0,263; 0,662), valor de p=0,0001]; se observaron resultados similares cuando se utilizaron las evaluaciones derivadas de la respuesta tumoral basadas en la aplicación de RECIST a las mediciones tumorales del investigador para determinar la progresión de la enfermedad, tal y como se muestra en la Tabla 4. Se observó una razón de riesgos(hazard ratio) a favor de sunitinib en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis por número de tratamientos sistémicos previos. Un total de 29 pacientes en el grupo de sunitinib y de 24 en el grupo placebo no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo; entre estos pacientes, la razón de riesgos (hazard ratio)de la SLP fue 0,365 (IC 95%: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Análogamente, entre los 57 pacientes del grupo sunitinib (incluyendo 28 con 1 tratamiento sistémico previo y 29 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) y 61 pacientes en el grupo placebo (incluyendo 25 con 1 tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos), la razón de riesgos (hazard ratio) para la SLP fue de 0,456 (IC 95%: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

Se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP, en el que la progresión se determinó según las medidas del tumor notificadas por parte del investigador, y donde los sujetos descartados por razones distintas a la de la finalización del estudio fueron considerados como eventos de SLP. Este análisis proporcionó una estimación conservadora del efecto del tratamiento de sunitinib y apoyó el análisis primario, demostrando una razón de riesgos (hazard ratio) de de 0,507 (IC 95%: 0,350; 0,733), p = 0,000193. El ensayo pivotal en pNET finalizó de forma prematura según la recomendación de un Comité de Monitorización de Medicamentos independiente, y la variable primaria estuvo basada en una evaluación del investigador, hechos ambos que pueden haber afectado a las estimaciones del efecto del tratamiento.

Con objeto de descartar sesgos en las evaluaciones de la SLP por parte de los investigadores, se llevó a cabo una BICR de los escáneres; dicha revisión apoyó la evaluación de los investigadores, tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 - Resultados de eficacia en pNET del estudio en Fase 3

Parámetro de eficacia	**Sunitinib (N=86)**	**Placebo (N=85)**	**Razón de riesgos (hazard ratio) (IC 95%)**	**Valor de p**
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la Evaluación del Investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Supervivencia fibre de progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066[a]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

evaluación derivada de la respuesta tumoral basada en la aplicación de RECIST a las evaluaciones tumorales del investigador				
Supervivencia libre de Progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la revisión central, independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Supervivencia global [seguimiento de 5 años] [mediana, meses (IC 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940[a]
Tasa de respuesta objetiva (ORR) [%, (IC 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066[b]

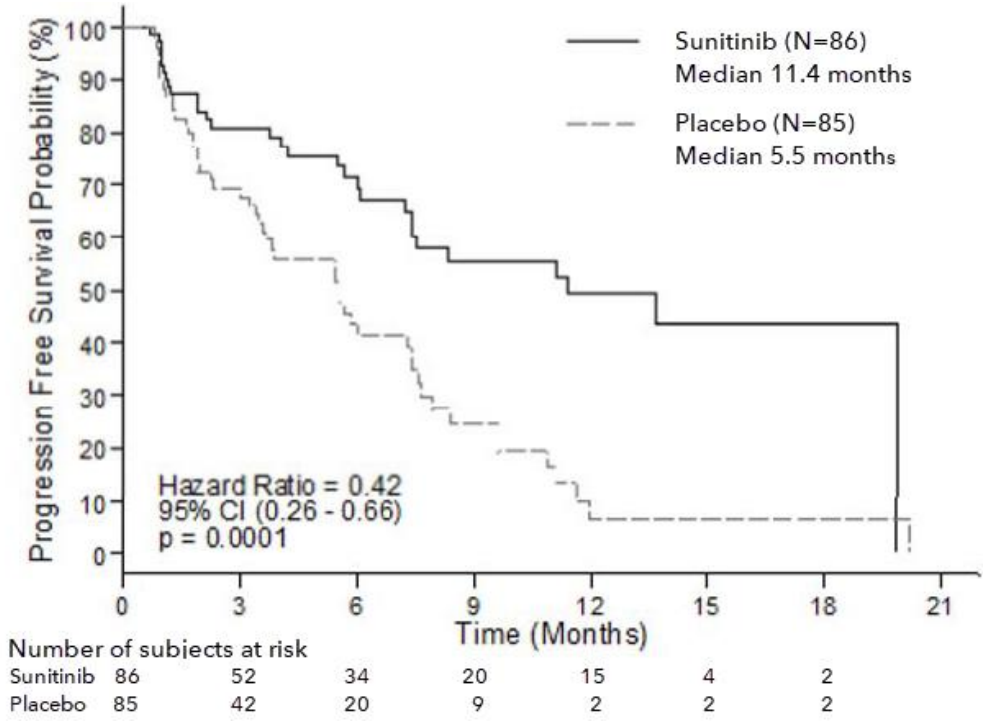
Abreviaturas:IC= Intervalo de Confianza, N=número de pacientes, NA=No aplicable, pNET = tumores neuroendocrinos pancreáticos; RECIST = criterios de respuesta en tumores sólidos.

[a] Análisis rango-logarítmico de dos lados no estratificado

[b] Análisis Exacto de Fisher

Figura 1 - Gráfico Kaplan-Meier de la SLP en el estudio Fase 3 de pNET

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N = natificadopacientes; PFS = supervivencia libre de progresión; pNET = tumores neuroendocrinos pancrede prog

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

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

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

Se realizó un ensayo Fase 4 abierto, de un solo brazo, multicéntrico y multinacional para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con pNET no resecable, bien diferenciado, avanzado/metastásico y progresivo.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Población pediátrica

La experiencia en el uso de sunitinib en pacientes pediátricos es limitada (ver sección 4.2).

Se realizó un estudio Fase I de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad y 5 adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral en el momento de la inclusión. Se comprobó cardiotoxicidad limitante de la dosis en la primera parte del estudio, por lo que se modificó para excluir a los pacientes que habían sido tratados previamente con terapias potencialmente cardiotóxicas (como las antraciclinas) o radiación cardiaca. En la segunda parte del estudio, que incluía pacientes con tratamiento oncológico previo, pero sin factores de riesgo para la cardiotoxicidad, sunitinib fue generalmente tolerado y clínicamente manejable con dosis de 15 mg/m^2 al día (DMT) en el Régimen 4/2. Ninguno de los pacientes consiguió una respuesta completa o parcial. Se comprobó enfermedad estable en 6 pacientes (17%). Se incluyó un paciente con GIST con un nivel de dosis de 15 mg/m^2 que no mostró indicios de mejora. Las reacciones adversas observadas fueron similares en general a las observadas en adultos (ver sección 4.8).

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con GAG o ependimoma. El estudio se cerró en el momento del análisis intermedio planificado debido a la falta de control de la enfermedad. La mediana de la PFS fue de 2,3 meses en el grupo de GAG y de 2,7 meses en el grupo de ependimoma. La mediana de la OS fue de 5,1 meses en el grupo de GAG y de 12,3 meses en el grupo de ependimoma. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10%) notificados en los pacientes de ambos grupos combinados fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 pacientes [20,7%]) y hemorragia intracraneal (3 pacientes [10,3%]) (ver sección 4.8).

Los datos de un estudio Fase 1/2 con sunitinib oral realizado en 6 pacientes pediátricos con GIST de 13 a 16 años que recibieron sunitinib en el régimen 4/2, a dosis que oscilaban de 15 mg/m^2 diarios a 30 mg/m^2 diarios, y los datos publicados disponibles (20 pacientes pediátricos o adultos jóvenes con GIST) indicaron que el tratamiento con sunitinib dio lugar a la estabilización de la enfermedad en 18 de 26 (69,2%) pacientes, bien tras el fracaso del tratamiento o intolerancia a imatinib (16 de 21 pacientes con enfermedad estable) o bien de novo/tras la cirugía (2 de 5 pacientes con enfermedad estable). En el estudio Fase 1/2 se observó enfermedad estable y progresión de la enfermedad en 3 de cada 6 pacientes (1 paciente recibió tratamiento neoadyuvante y 1 paciente recibió tratamiento adyuvante con imatinib, respectivamente). En el mismo estudio, 4 de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). Además, en las publicaciones se notificaron las siguientes reacciones adversas de grado 3 en 5 pacientes: fatiga (2), reacciones adversas gastrointestinales (incluida diarrea) (2), reacciones adversas hematológicas (incluida anemia) (2), colecistitis (1), hipertiroidismo (1) y mucositis (1).

Se realizó un análisis farmacocinético/farmacodinámico PK/PD y farmacocinético (PK) poblacional con el objetivo de extrapolar los valores PK y los criterios de valoración principales de la seguridad y eficacia de sunitinib a pacientes pediátricos con GIST (edad: de 6 a 17 años). Este análisis se basó en los datos recopilados de adultos con GIST o tumores sólidos, y de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Según el análisis por modelización, una edad más temprana y un menor tamaño corporal no parecen afectar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

negativamente a las respuestas de seguridad y eficacia a la exposición plasmática de sunitinib. Una edad más temprana o un menor tamaño corporal no parecen afectar negativamente a la relación beneficio/riesgo de sunitinib, que se debió principalmente a su exposición plasmática.

La EMA ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene sunitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de riñón o pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón) (ver sección 4.2).

La EMA ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene sunitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excluyendo neuroblastoma, neuroganglioblastoma y feocromocitoma) (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la C_{max} aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de sunitinib y su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son de 62,9 - 101 ng/ml, que son las concentraciones diana calculadas en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. El metabolito activo principal supone del 23% al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la PK de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Absorción
Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las C_{max} en el momento en el que se alcanza la concentración máxima entre 6 a 12 horas (T_{max}) tras la administración.

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

Distribución
In vitro, la unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos *in vitro* fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (V_d) para sunitinib fue elevado (2230 L), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

Interacciones metabólicas
Los valores de Ki calculados *in vitro* para todas las isoformas del citocromo P450 (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Biotransformación
Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, la isoforma del CYP, que origina su metabolito activo principal, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por la misma isoenzima.

La co-administración de sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de sunitinib (ver secciones 4.4 y 4.5)

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

Administración concomitante con medicamentos que son inhibidores de la PRCM
In vitro, sunitinib es un sustrato del transportador de salida PRCM. En el estudio A6181038 la administración concomitante de gefitinib, un inhibidor de la PRCM, no dio lugar a un efecto clínicamente relevante en la C_{max} ni en el AUC para sunitinib o el medicamento total (sunitinib + metabolito) (ver sección 4.5). Este estudio era un fase 1/2 multicéntrico y abierto que examinó la seguridad/tolerabilidad, la dosis máxima tolerada y la actividad antitumoral de sunitinib en combinación con gefitinib en sujetos con CCRM. Se evaluó la PK de gefitinib (250 mg al día) y sunitinib (37,5 mg [subgrupo 1, n = 4] o 50 mg [subgrupo 2, n = 7] al día en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso) como un objetivo secundario del estudio cuando se administraron de manera concomitante. Los cambios en los parámetros PK de sunitinib no tuvieron ninguna importancia clínica ni tampoco indicaron interacciones medicamentosas; sin embargo, considerando el número relativamente bajo de sujetos (es decir, N = 7+4) y la variabilidad de moderada a alta entre pacientes en los parámetros farmacocinéticos, se debe tener precaución al interpretar los hallazgos PK de las interacciones medicamentosas de este estudio.

Poblaciones especiales

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

En los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con ALT o AST >2,5 x LSN (Límite Superior de la Normalidad) o >5,0 x LSN si era debido a metástasis hepática.

Insuficiencia renal
Los análisis PK poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina (CLcr) dentro del rango evaluado (42 - 347 ml/min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

renal grave (CLcr <30 ml/min) y sujetos con función renal normal (CLcr >80 ml/min). Aunque sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47 % inferiores para sunitinib y un 31 % para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

Peso, estado de salud
Los análisis PK poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala del estado de salud ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Sexo
Los datos disponibles indican que las mujeres podrían tener un aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) alrededor de un 30% más bajo que los varones: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de la dosis inicial.

Población pediátrica
La experiencia en el uso de sunitinib en pacientes pediátricos es limitada (ver sección 4.2). Se realizaron análisis de PK poblacional de una serie de datos combinados de pacientes adultos con GIST y tumores sólidos, así como de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Se realizaron análisis por modelización escalonados de covariables para estudiar el efecto de la edad y el tamaño corporal (peso corporal total o superficie corporal), así como de otras covariables sobre parámetros PK clave para sunitinib y su metabolito activo. De las covariables asociadas a la edad y el tamaño corporal estudiadas, la edad fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente de sunitinib (cuanto menor es la edad del paciente pediátrico, menor es el aclaramiento aparente). De manera similar, la superficie corporal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente del metabolito activo (cuanto menor es la superficie corporal, menor es el aclaramiento aparente).

Además, según un análisis PK poblacional integrado de los datos agrupados de los 3 estudios pediátricos (2 estudios pediátricos de tumores sólidos y 1 estudio pediátrico de GIST; edades: de 6 a 11 y de 12 a 17 años), el área de la superficie corporal (ASC) basal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente de sunitinib y su metabolito activo. Según este análisis, se espera que una dosis de aproximadamente 20 mg/m^2 diarios en pacientes pediátricos, con valores de ASC entre 1,10 y 1,87 m^2, proporcione exposiciones plasmáticas de sunitinib y su metabolito activo comparables (entre el 75 y el 125% del AUC) a las de los adultos con GIST tratados con 50 mg diarios de sunitinib en el régimen 4/2 (AUC de 1233 ng.hr/ml). En los estudios pediátricos, la dosis inicial de sunitinib fue de 15 mg/m^2 (de acuerdo a la DMT identificada en el estudio Fase 1 de escalado de dosis, ver sección 5.1), que en los pacientes pediátricos con GIST aumentó a 22,5 mg/m^2 y, posteriormente, a 30 mg/m^2 (sin exceder la dosis total de 50 mg/día) según la seguridad/tolerabilidad del paciente individual. Además, según las publicaciones sobre pacientes pediátricos con GIST, la dosis inicial calculada osciló entre 16,6 mg/m^2 y 36 mg/m^2, aumentada hasta dosis tan altas como 40,4 mg/m^2 (sin exceder la dosis total de 50 mg/día)..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos); la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguida de fibrosis en ratas); el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfoide del timo, del bazo y del nódulo linfático); el páncreas exocrino (degranulación de la célula acinar con necrosis de célula única); las glándulas salivares (hipertrofia acinar); la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); el útero (atrofia); y los ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos estos hallazgos se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

produjeron a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluidos: prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto gastrointestinal y en la mucosa oral e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

En un estudio de búsqueda de rango de dosis (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/día) con alimentación forzada oral de 1 mes de duración con administración diaria continua en ratones transgénicos rasH2, a la dosis más alta estudiada (200 mg/kg/día) se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno. Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con administración diaria en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de ≥25 mg/kg/día tras 1- ó 6-meses de duración (≥7,3 veces el área bajo la curva (AUC) en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada [DDR]).

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

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 25 veces la exposición sistémica en humanos.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de reabsorciones embrionarias, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces la exposición

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sistémica en humanos. En conejos, el descenso en el peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos se debió a un aumento en el número de reabsorciones embrionarias, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces la exposición sistémica en humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a ≥5 mg/kg/día consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, clasificadas principalmente como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en clínica, y labio leporino y paladar hendido a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces la exposición sistémica en humanos.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas preñadas. La ganancia de peso materno se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥1 mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva materna hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada ≥2,3 veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los periodos pre-destete y post-destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada ≥0,9 veces el AUC en pacientes a los que se ha administrado la DDR).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Manitol
Povidona K-25
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Adicionalmente para 12,5 mg, 25 mg y 50 mg:
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión
Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Solución concentrada de amoniaco
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30º C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños de polipropileno (PP) que contiene 30 cápsulas.

Blísteres de lámina de PVC/Aclar/PVC // aluminio.

Tamaños de envase de 28 y 30 cápsulas duras en blísteres o 28x1 y 30x1 cápsulas duras en blísteres unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios