

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunitinib Mylan 12,5 mg cápsulas duras EFG  
Sunitinib Mylan 25 mg cápsulas duras EFG  
Sunitinib Mylan 37,5 mg cápsulas duras EFG  
Sunitinib Mylan 50 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sunitinib Mylan 12,5 mg cápsulas duras  
Cada cápsula contiene 12,5 mg de sunitinib.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula contiene 0,4 mg de sodio.

Sunitinib Mylan 25 mg cápsulas duras  
Cada cápsula contiene 25 mg de sunitinib.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula contiene 0,8 mg de sodio.

Sunitinib Mylan 37,5 mg cápsulas duras  
Cada cápsula contiene 37,5 mg de sunitinib.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula contiene 1,3 mg de sodio.

Sunitinib Mylan 50 mg cápsulas duras  
Cada cápsula contiene 50 mg de sunitinib.

Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula contiene 1,7 mg de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Sunitinib Mylan 12,5 mg cápsulas duras (cápsulas)  
Cápsulas de gelatina de tamaño 14,2 mm  $\pm$  0,5 mm con tapa naranja y cuerpo naranja, con “12,5 mg” impreso en tinta blanca en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

Sunitinib Mylan 25 mg cápsulas duras (cápsulas)  
Cápsulas de gelatina de tamaño 15,9 mm  $\pm$  0,5 mm con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con “25 mg” impreso en tinta blanca en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

Sunitinib Mylan 37,5 mg cápsulas duras (cápsulas)  
Cápsulas de gelatina de tamaño 17,9 mm  $\pm$  0,5 mm con tapa amarilla y cuerpo amarillo, con “37,5 mg” impreso en tinta negra en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

### Sunitinib Mylan 50 mg cápsulas duras (cápsulas)

Cápsulas de gelatina de tamaño 19,3 mm  $\pm$  0,5 mm con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con “50 mg” impreso en tinta blanca en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

#### Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Este medicamento 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)

Este medicamento está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.

#### Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

Este medicamento 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 Mylan 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 Mylan 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 en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

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

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

##### *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 menores de 18 años de edad.

Los datos actualmente disponibles 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 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 severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa (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 individual (ver sección 5.2).

### Forma de administración

Sunitinib Mylan es un medicamento de administración 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 con 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 del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción 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 interrumpirse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección 4.8).

#### Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización 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 poscomercialización 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 (PT/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 incluida 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

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 durante la vigilancia poscomercialización 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 cardíacos

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

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca 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. Los 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 cardíacos 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 cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección  $< 50\%$  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 historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada 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 que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización 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  $\geq 65$  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. Este riesgo se debe considerar cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, hipertensión o antecedentes de aneurisma antes de iniciar el tratamiento con sunitinib.

### Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluidos púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), 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 la 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 pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios 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 CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

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

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con 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 al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

#### Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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 poscomercialización 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 poscomercialización 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).

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo 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 CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima ( $C_{máx}$ ) 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 este medicamento a 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 (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 pueden 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  $C_{\text{máx}}$  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 conteniendo 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 este medicamento en 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).

## **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.

### 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). Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, 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.

### 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 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, trastornos 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 serie de datos combinados de 7.115 pacientes se enumeran a continuación, por clasificación de órgano y sistema, frecuencia y grado de gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Infecciones víricas <sup>a</sup> Infecciones respiratorias <sup>b,*</sup> Absceso <sup>c,*</sup> Infecciones fúngicas <sup>d</sup> Infección del tracto urinario Infecciones de la piel <sup>e</sup> Sepsis <sup>f,*</sup>	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas <sup>g</sup>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica <sup>h,*</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Angioedema	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Depresión			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, dolor de cabeza, alteración del gusto <sup>j</sup>	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
<b>Trastornos oculares</b>		Edema periorbital Edema del párpado			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
		Aumento del lagrimeo			
<b>Trastornos cardiacos</b>		Isquemia de miocardio <sup>k,*</sup> Fracción de eyección disminuida <sup>l</sup>	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio <sup>m,*</sup> Insuficiencia cardiaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Electrocardiograma QT prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* <i>Torsade de pointes</i>	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo <sup>n</sup> Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estomatitis <sup>o</sup> Dolor abdominal <sup>p</sup> Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal <sup>q,*</sup> Pancreatitis Fístula anal Colitis <sup>r</sup>		
<b>Trastornos hepato biliares</b>			Insuficiencia hepática* Colecistitis <sup>s,*</sup> Función hepática anormal	Hepatitis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Decoloración de la piel <sup>l</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción	Exfoliación de la piel Reacción cutánea <sup>v</sup> Eccema Ampollas Eritema Alopecia		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
	cutánea <sup>u</sup> Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastorno de las uñas <sup>w</sup>		gangrenoso Necrolisis epidérmica tóxica*	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Inflamación de las mucosas Fatiga <sup>x</sup> Edema <sup>y</sup> Pirexia	Dolor torácico Alteración en la cicatrización Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
<b>Exploraciones complementarias</b>		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Aumento de amilasa <sup>z</sup> 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		

\* Incluidos acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

<sup>a</sup> Nasofaringitis y herpes oral

<sup>b</sup> Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio

<sup>c</sup> Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental

<sup>d</sup> Candidiasis esofágica y candidiasis oral

<sup>e</sup> Celulitis e infección cutánea

<sup>f</sup> Sepsis y choque séptico

- 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 e isquemia miocárdica
- l Fracción de eyección disminuida/anormal
- m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio e 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, decoloración 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 decoloración 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 tratados previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ). Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- $\alpha$  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 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- $\alpha$  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 2 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*

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $\geq 20\%$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en < 1% de los pacientes con IFN- $\alpha$ . Se notificó hipertensión 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 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- $\alpha$ , 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 también sección 4.4).

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdmiolisis, 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 cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el 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 msec con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% > 15 msec) 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 msec. 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).

### Seguridad a largo plazo en CCRM

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  $\geq 2$  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 1 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  $\geq 3$ ) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca 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 cardíaca (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 ( $\geq 10\%$ ) 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 las 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>.

## **4.9. Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína cinasa, código ATC: L01EX01

#### Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosina cinasa-3 tipo Fms (FLT3), 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 fueron 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 (TTP) y el aumento de la supervivencia en GIST, en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en las tasas de respuesta objetiva (ORR) para CCRM no tratado previamente y resistente a citoquinas respectivamente, y en la PFS en el caso de pNET.

#### *Tumor del estroma gastrointestinal*

Se realizó un ensayo inicial abierto, de dosis progresivas escalonadas 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 con varias dosis y programas; 55 pacientes recibieron 50 mg en el programa de tratamiento recomendado, 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso (“régimen 4/2”).

En este ensayo, el TTP medio fue de 34,0 semanas (95% IC: 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 sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TTP, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. En el momento del análisis intermedio pre-especificado, la mediana del TTP en el brazo de sunitinib fue de 28,9 semanas (95% IC: 21,3; 34,1) según la evaluación del investigador, y de 27,3 semanas (95% IC: 16,0; 32,1) según la evaluación del comité de revisión independiente y fue estadística y significativamente más largo que el TTP del placebo de 5,1 semanas (95% IC: 4,4; 10,1) según la evaluación del investigador, y de 6,4 semanas (95% IC: 4,4; 10,0) según la evaluación del comité de revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global (OS) fue estadísticamente favorable a sunitinib [riesgo relativo (HR, Hazard Ratio): 0,491; (95% IC: 0,290; 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de sunitinib.

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

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

Los análisis de las variables de eficacia primaria y secundaria en la fase abierta del estudio confirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis intermedio, tal y como se refleja en la Tabla 2:

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

Variable	Tratamiento doble-cego <sup>a</sup>				
	Mediana (95% IC)		Riesgo relativo (95% IC)		Tratamiento grupo placebo cruzado <sup>b</sup>
	Sunitinib	Placebo		Valor-p	
<b>Primaria:</b>					
TTP (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)
<b>Secundaria</b>					
PFS (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; 9,7)	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)
OS (semanas)e					
Intermedio	–	–	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	–
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	–

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.

- <sup>a</sup> Los resultados del tratamiento doble ciego son de la población por intención de tratar, ITT y usando mediciones radiológicas centrales, según corresponda.
- <sup>b</sup> Resultados de eficacia para 99 sujetos que cambiaron de placebo a sunitinib tras apertura del ciego. Los datos iniciales fueron reajustados en el cambio de tratamiento y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.
- <sup>c</sup> Los números PFS intermedios se han actualizado de acuerdo a los nuevos cálculos de los datos originales.
- <sup>d</sup> Los resultados de ORR se proporcionan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el 95% IC.
- <sup>e</sup> Mediana no alcanzada porque los datos aún no estaban maduros.

La mediana de la OS en la población por intención de tratar fue de 72,7 semanas y de 64,9 semanas (riesgo relativo: 0,876; 95% IC: 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- $\alpha$  en pacientes con CCRM no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los grupos de tratamiento; recibieron tratamiento o 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- $\alpha$ , administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana y 9 MU la tercera semana, y de ahí en adelante en 3 días no consecutivos cada semana.

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

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

Los datos de PFS y OS, observados en la población con intención de tratar, tal y como se han determinado por el laboratorio central de evaluación radiológica, se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Resumen de las variables de eficacia (población por intención de tratar, ITT) para el CCRM no tratado previamente**

<b>Resumen de supervivencia libre de progresión</b>	<b>Sunitinib (N=375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N=375)</b>
Sujetos observados 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)
<b>PFS (semanas)</b>		
<b>Cuartil (95% IC)</b>		
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)
<b>Análisis no estratificado</b>		
Riesgo relativo (sunitinib frente a IFN- $\alpha$ )	0,5268	
95% IC para el riesgo relativo	(0,4316; 0,6430)	
Valor p <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Resumen de supervivencia global</b>		
Sujetos que no han muerto [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujetos que han muerto [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
<b>OS (semanas)</b>		
<b>Cuartil (95% IC)</b>		
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)
<b>Análisis no estratificado</b>		
Riesgo relativo (sunitinib frente a IFN- $\alpha$ )	0,8209	
95% IC para el riesgo relativo	(0,6730; 1,0013)	
Valor p <sup>a</sup>	0,0510	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; IFN- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = intención de tratar; N = número de pacientes;

NA = no aplicable; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión.

<sup>a</sup> 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 refractarios al tratamiento previo basado en citoquinas con interleukina-2 o IFN- $\alpha$ . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 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, en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la tasa de respuesta objetiva fue del 36,5% (95% IC: 24,7%, 49,6%) y la mediana del TTP fue de 37,7 semanas (95% IC: 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. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el régimen 4/2.

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

En este estudio la ORR fue del 35,8% (95% IC: 26,8%, 47,5%). La DR y OS medias 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, el objetivo primario de eficacia consistente en la 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 documentada progresión, según RECIST, durante los 12 meses previos y se les distribuyó en forma aleatoria (1:1) para recibir sunitinib 37,5 mg una vez al día sin periodo de descanso (N=86) o placebo (N=85).

El objetivo primario fue comparar la PFS en pacientes que recibieron sunitinib versus pacientes que recibieron placebo. Otras variables fueron la OS, 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 funcionales versus el 52% de los pacientes con placebo y el 92% de los pacientes en ambos grupos tuvieron metástasis hepáticas.

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

Un total del 66% de los pacientes con sunitinib había 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 PFS evaluada por el investigador para sunitinib sobre placebo. La mediana de la PFS fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib en comparación con los 5,5 meses del grupo placebo [riesgo relativo: 0,418 (95% IC: 0,263; 0,662), valor-p=0,0001]; se observaron resultados similares cuando se utilizaron las evaluaciones derivadas de la respuesta del tumor, sobre la base de la aplicación de RECIST de las mediciones tumorales desarrolladas por el investigador para determinar la progresión de la enfermedad, tal y como se muestra en la Tabla 4. Se observó un riesgo relativo a favor de sunitinib en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis del número de tratamientos sistémicos previos. Un total de 29 pacientes en el grupo de sunitinib y de 24 en el grupo placebo no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo; entre estos pacientes, el riesgo relativo de la PFS fue del 0,365 (95% IC: 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), el riesgo relativo para la PFS fue de 0,456 (95% IC: 0,264; 0,787), p=0,0036.

Se realizó un análisis de sensibilidad de la PFS, 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 PFS. Este análisis proporcionó una estimación conservadora del efecto del tratamiento de sunitinib y apoyó el análisis primario, demostrando un riesgo relativo del 0,507 (95% IC: 0,350; 0,733), p=0,000193. El ensayo pivotal en pNET finalizó de forma prematura según la recomendación del comité de monitorización independiente de medicamento (drug monitoring committee, DMC), y la variable de eficacia primaria estuvo basada en una evaluación del investigador, hechos ambos que pueden haber afectado a las estimaciones del efecto del tratamiento.

Con objeto de descartar sesgos en las evaluaciones de la PFS 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 Fase 3**

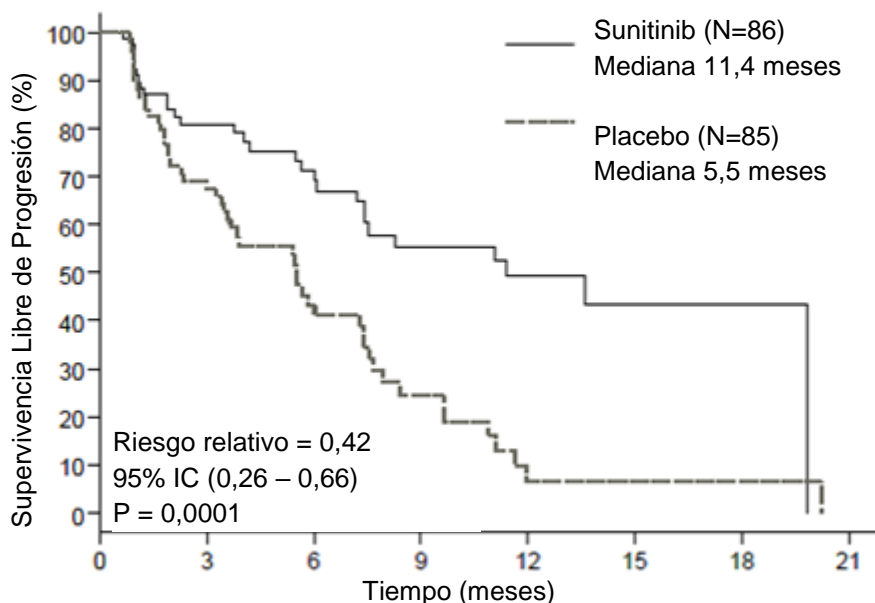
Parámetro de eficacia	Sunitinib (N=86)	Placebo (N=85)	Riesgo relativo (Hazard ratio) (95% IC)	Valor p
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la evaluación de los investigadores	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la evaluación de la respuesta tumoral mediante la aplicación de RECIST por parte de los investigadores	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la revisión central, independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Supervivencia global [seguimiento de 5 años] [mediana, meses (95% IC)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Grado de respuesta objetiva [% , (95% IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; NA = no aplicable; pNET = tumores neuroendocrinos pancreáticos; RECIST = criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

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

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

**Figura 1 – Gráfico Kaplan-Meier de la PFS en el estudio Fase 3 de pNET**



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; PFS = supervivencia libre de progresión; pNET = tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Los datos de OS no estaban maduros al momento del cierre del ensayo [20,6 meses (95% IC: 20,6; NR) para el grupo de sunitinib comparado con el NR (95% IC: 15,5; NR) para el grupo de placebo, índice de riesgo: 0,409 (95% IC: 0,187; 0,894), valor-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 supervivencia global observada tras un seguimiento de 5 años en el ensayo de extensión reveló un riesgo relativo de 0,730 (95% IC: 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) mostraron que la calidad de vida global relacionada con la salud y con las 5 escalas funcionales (físico, rol, cognitivo, emocional y social) se mantuvo en los pacientes en tratamiento con sunitinib en comparación con el grupo placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

Se realizó un ensayo Fase 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 programa de administración diaria continua (ADC).

La mediana de la PFS evaluada por el investigador fue de 13,2 meses tanto para la población en general (95% IC: 10,9; 16,7) como para el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo (95% IC: 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 1 de escalado de dosis con sunitinib por vía 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. 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 cardiotoxícas (como las antraciclinas) o radiación cardíaca. En la segunda parte del estudio, que incluía pacientes con tratamiento oncológico previo, pero sin factores de riesgo para la cardiotoxicidad, sunitinib fue generalmente tolerado y clínicamente manejable con dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> al día (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<sup>2</sup> que no mostró indicios de mejora. Las reacciones adversas observadas fueron en general similares 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 ( $\geq 10\%$ ) 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<sup>2</sup> diarios a 30 mg/m<sup>2</sup> 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 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 (excluidos 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 (excluidos neuroblastoma, neuroglioblastoma, 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  $C_{máx}$  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 sobre la base de los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del receptor *in vitro* y que tienen 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  $C_{máx}$  en el momento en que se alcanza la concentración máxima entre 6 y 12 horas ( $t_{máx}$ ) tras la administración.

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

### Distribución

En los ensayos *in vitro*, la unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (Vd) para sunitinib fue elevado (2.230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

### Interacciones metabólicas

Los valores de  $K_i$  calculados *in vitro* para todas las isoformas de citocromo P450 (CYP) analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es poco probable que el sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, hasta un punto clínicamente relevante, de otras sustancias activas que puedan ser metabolizadas por estas enzimas.

### 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 el mismo 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 de 80 – 110 horas, respectivamente.

### Administración concomitante con medicamentos que son inhibidores de la PRCM

*In vitro*, sunitinib es un sustrato del transportador del eflujo de 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 administran 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  $> 2,5 \times$  ULN (Por Encima del Límite Normal) o  $> 5,0 \times$  ULN 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 ( $CL_{cr}$ ) dentro del rango evaluado (42 – 347 ml/min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min.) y sujetos con función renal normal ( $CL_{cr} > 80$  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 del 30% más bajo que los varones: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de dosis.

#### *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, sobre la base de un análisis PK integrado de la población con los datos combinados de los 3 estudios pediátricos (2 estudios pediátricos de tumores sólidos y un estudio de GIST pediátrico; edades: de 6 a 11 años y de 12 a 17 años), el área de superficie corporal (ASC) de referencia 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<sup>2</sup> diarios en pacientes pediátricos, con valores de ASC entre 1,10 y 1,87 m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> y, posteriormente, a 30 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> y 36 mg/m<sup>2</sup>, aumentada hasta dosis tan altas como 40,4 mg/m<sup>2</sup> (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 linfóide 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 los hallazgos se produjeron en unos niveles de exposición al sunitinib en plasma 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 con alimentación forzada oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75 o 200 mg/kg/día) y una administración diaria continua (ADC) en ratones transgénicos rasH2, a la dosis más alta estudiada (200 mg/kg/día) se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con administración diaria en ratones transgénicos rasH2. Fueron observados carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día tras 1 o 6 meses de duración ( $\geq 7,3$  veces el 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 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguida 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 ( $\geq 7,8$  veces el AUC en pacientes a los que se les administra la DDR). Se observó carcinoma de glándulas de Brunner en el duodeno a  $\geq 1$  mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos, mientras que la hiperplasia de las células de la mucosa resultó evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, lo cual sucedió a  $\geq 0,9$ , 7,8 y 7,8 veces el AUC de pacientes a los que se les administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad de ratones (transgénicos rasH2) y ratas en tratamiento con sunitinib.

### Toxicidad reproductiva y del desarrollo

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 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  $\geq 5$  mg/kg/día consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, 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 maternal se redujo durante la gestación y la lactancia a  $\geq 1$  mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva maternal a dosis hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 2,3$  veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los 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  $\geq 0,9$  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*

Celulosa microcristalina (E460)

Manitol (E421)  
Croscarmelosa sódica  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnesio (E470b)

Sunitinib Mylan 12,5 mg cápsulas duras

*Cubierta de la cápsula*  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

*Tinta de impresión blanca*

Shellac  
Dióxido de titanio (E171)  
Propilenglicol (E1520)

Sunitinib Mylan 25 mg cápsulas duras

*Cubierta de la cápsula*  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

*Tinta de impresión blanca*

Shellac  
Dióxido de titanio (E171)  
Propilenglicol (E1520)

Sunitinib Mylan 37,5 mg cápsulas duras

*Cubierta de la cápsula*  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

*Tinta de impresión negra*

Shellac  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Hidróxido amónico (E527)

Sunitinib Mylan 50 mg cápsulas duras

*Cubierta de la cápsula*  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

*Tinta de impresión blanca*

Shellac  
Dióxido de titanio (E171)  
Propilenglicol (E1520)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

4 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón con blísters de OPA/aluminio/PVC que contienen 28 cápsulas duras.

Caja de cartón con blísters de OPA/aluminio/PVC con dosis unitarias perforadas que contienen 28 × 1 cápsulas duras.

Caja de cartón con blísters de OPA/aluminio/PVC con dosis unitarias perforadas que contienen 30 × 1 cápsulas duras.

Caja de cartón con frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños (tapón de rosca) que contiene 30 cápsulas duras.

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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sunitinib Mylan 12,5 mg cápsulas duras EFG: 84506

Sunitinib Mylan 25 mg cápsulas duras EFG: 84507

Sunitinib Mylan 37,5 mg cápsulas duras EFG: 84505

Sunitinib Mylan 50 mg cápsulas duras EFG: 84504

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

*12,5 mg, 25 mg y 50 mg*

Fecha de la primera autorización: 31/diciembre/2019

*37,5 mg*

Fecha de la primera autorización: 07/enero/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2019

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/>