

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunitinib Piramal 12,5 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg de sunitinib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas duras con tapa opaca de color marrón oscuro y cuerpo opaco de color marrón oscuro, 13,8 14,8 mm, con "LP" impreso con tinta blanca en la tapa, y "650" en el cuerpo, y que contiene polvo granular de amarillo a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tumor del estroma gastrointestinal (TEGI)

Sunitinib Piramal está indicado para el tratamiento de tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) maligno no resecable y/o metastásico en adultos tras el fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM)

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

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Sunitinib Piramal debe iniciarlo un médico con experiencia en la administración de fármacos oncológicos.

Posología

En el caso de TEGI y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib Piramal es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante 4 semanas consecutivas, seguido de un período de descanso de 2 semanas (pauta 4/2) hasta un ciclo completo de 6 semanas.

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

Ajuste de la dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de TEGI y CCRM, pueden aplicarse modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. La dosis diaria no debe superar los 75 mg ni reducirse por debajo de 25 mg.

En el caso de TNEP, pueden aplicarse modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. La dosis máxima administrada en el estudio de fase III de TNEP fue de 50 mg diarios.

Pueden precisarse interrupciones de la dosis basándose en la seguridad y tolerabilidad individuales.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

Debe evitarse la administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, la dosis de sunitinib puede tener que incrementarse en pasos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg por día para TEGI y CCRM o 62,5 mg por día para TNEP) en función de una supervisión minuciosa de la tolerabilidad.

Debe evitarse la administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, la dosis de sunitinib puede tener que reducirse a un mínimo de 37,5 mg diarios para TEGI y CCRM o 25 mg por día para TNEP en función de una supervisión minuciosa de la tolerabilidad.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo con potencial nulo o mínimo para inducir o inhibir CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sunitinib Piramal en pacientes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 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 estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los pacientes más jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis inicial al administrar sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh). El sunitinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no puede recomendarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial al administrar sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Los siguientes ajustes de la dosis deben basarse en la seguridad y tolerabilidad individuales (ver sección 5.2).

Forma de administración

Sunitinib Piramal es para administración por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe recibir 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

Debe evitarse la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A4 porque puede reducir la concentración plasmática del sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

Debe evitarse la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 porque puede aumentar la concentración plasmática del sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

Trastornos de la piel y el tejido

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

Las reacciones anteriores no fueron acumulativas, sino que típicamente fueron reversibles y, generalmente, no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, por lo general reversibles tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de los cuales fueron mortales. En caso de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (p. ej., progresión de la erupción cutánea a menudo con ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o NET, el tratamiento no debe reiniciarse. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib en una dosis menor después de la resolución de la reacción; algunos de estos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección 4.8).

Hemorragia y hemorragia tumoral

Los acontecimientos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales, notificados en estudios clínicos con sunitinib y durante la vigilancia postcomercialización han incluido hemorragias gastrointestinales, respiratorias, del tracto urinario y cerebrales (ver sección 4.8).

La evaluación de rutina de los episodios hemorrágicos debe incluir hemogramas completos y exploración física.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, que se notificó en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de los acontecimientos de epistaxis fueron graves, aunque en muy raras ocasiones mortales.

Se han descrito acontecimientos de hemorragia tumoral, a veces asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

Puede producirse hemorragia tumoral repentinamente, y en caso de tumores pulmonares, puede presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar grave y potencialmente mortal. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia posterior a la comercialización en los pacientes tratados con sunitinib para CCRM, TEGI y cáncer de pulmón. Sunitinib Piramal no está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (p. ej., warfarina, acenocumarol) pueden supervisarse periódicamente mediante hemogramas completos (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y exploración física.

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal fueron las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con más frecuencia; también se han descrito acontecimientos de esofagitis (ver sección 4.8).

El tratamiento sintomático de reacciones adversas gastrointestinales que requiera tratamiento puede incluir medicamentos con antieméticos, antidiarreicos o propiedades antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, a veces mortales, que incluyen perforación gastrointestinal en los pacientes con neoplasias malignas intraabdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se han notificado casos de hipertensión en asociación con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (>200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de hipertensión y controlarse según corresponda. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave que no se controla con tratamiento médico. El tratamiento puede reanudarse una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente (ver sección 4.8).

Trastornos hematológicos

Disminución de los recuentos absolutos de neutrófilos y del recuento de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos anteriores no fueron acumulativos, sino que típicamente fueron reversibles y, generalmente, no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos en los estudios de fase III fue mortal, pero se han descrito acontecimientos hematológicos mortales raros, incluidos hemorragia asociada con trombocitopenia e infecciones neutropénicas, durante la vigilancia postcomercialización.

Se ha observado que la anemia se produce tanto durante fases iniciales como tardías durante el tratamiento con sunitinib.

Deben realizarse hemogramas completos al inicio de cada ciclo de tratamiento para los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib (ver sección 4.8).

Trastornos cardiacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de las cuales fueron mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que el sunitinib aumenta el riesgo de miocardiopatía. No se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para la miocardiopatía inducida por sunitinib aparte del efecto específico del fármaco en los pacientes tratados. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que están en riesgo de estos acontecimientos, o que tienen antecedentes de los mismos (ver sección 4.8).

Los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos en los 12 meses previos a la administración de sunitinib, como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), injerto de derivación arterial coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolia pulmonar fueron excluidos de todos los estudios clínicos de sunitinib. Se desconoce si los pacientes con estas afecciones concomitantes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con el sunitinib.

Se recomienda a los médicos que sopesen este riesgo en relación con los posibles beneficios del sunitinib. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíaco y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. También deberán considerarse evaluaciones iniciales y periódicas de la FEVI mientras el paciente está recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la interrupción de sunitinib. Se debe interrumpir la administración de sunitinib o reducir la dosis en pacientes sin signos clínicos de ICC, pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del valor inicial.

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 llevar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, pacientes que están tomando antiarrítmicos o medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o pacientes con enfermedad cardíaca, bradicardia o alteraciones electrolíticas preexistentes relevantes. Debe limitarse la administración conjunta de sunitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 debido al posible aumento en las concentraciones plasmáticas del 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, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (ver sección 4.8). Se han observado casos de embolia pulmonar con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Acontecimientos de tromboembolia arterial

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

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con o sin hipertensión pueden promover la formación de aneurismas o disecciones arteriales. Antes de iniciar el sunitinib, este riesgo debe considerarse con atención en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Debe considerarse el diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH) que, a veces, provoca insuficiencia renal o un resultado mortal, en la aparición de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestación neurológica fluctuante, insuficiencia renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib debe suspenderse en pacientes que desarrollan MAT y se requiere tratamiento inmediato. Se ha observado reversión de los efectos de MAT después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Disfunción tiroidea

Se recomienda medición analítica inicial de la función tiroidea en todos los pacientes. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente deben tratarse según la práctica médica habitual antes del inicio del tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, la monitorización de rutina de la función tiroidea debería realizarse cada 3 meses. Además, los pacientes deben observarse de cerca para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento, y los pacientes que desarrollan signos o síntomas indicativos de disfunción tiroidea deben someterse a pruebas de laboratorio de la función tiroidea según esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen disfunción tiroidea deben tratarse según la práctica médica habitual.

Se ha observado que se produce hipotiroidismo tanto durante fases iniciales como tardías del tratamiento con sunitinib (ver sección 4.8).

Pancreatitis

Se observaron aumentos en las actividades de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con diversos tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en las actividades de la lipasa fueron transitorios y, por lo general, no estuvieron acompañados por signos o síntomas de pancreatitis en pacientes con diversos tumores sólidos (ver sección 4.8).

Se han descrito casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos con desenlace mortal. Si hay síntomas de pancreatitis, los pacientes deben interrumpir el sunitinib y se proporcionará tratamiento sintomático adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos con desenlace mortal, en <1 % de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitorizar las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], los niveles de bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Si hay signos o síntomas de insuficiencia hepática, se debe suspender el tratamiento con sunitinib y debe proporcionarse tratamiento sintomático adecuado (ver sección 4.8).

Función renal

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

Los factores de riesgo relacionados con el deterioro/insuficiencia renal en los pacientes que recibieron sunitinib incluyeron, además de CCR subyacente, una edad más avanzada, diabetes mellitus, deterioro renal subyacente, insuficiencia cardíaca, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiólisis.

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad del tratamiento continuo con sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a grave.

Se han descrito casos de proteinuria y casos poco frecuentes de síndrome nefrótico. Se recomienda la realización de análisis de orina iniciales, y los pacientes deben ser controlados para el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. Interrumpir la administración de sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.

Fístula

Si se produce la formación de fístula, se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula (ver sección 4.8).

Deterioro de la cicatrización de heridas

Se han descrito casos de deterioro de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con sunitinib.

No se han llevado a cabo estudios clínicos formales del efecto de sunitinib en la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib por motivos de precaución en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes. Existe experiencia clínica limitada con respecto al momento de reanudación del tratamiento después de una intervención quirúrgica importante. Por lo tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con sunitinib después de una intervención quirúrgica importante debe basarse en el criterio clínico de recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se han descrito casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib Piramal. La mayoría de los casos se notificaron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran Sunitinib Piramal y bisfosfonatos intravenosos de manera simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también constituyen un factor de riesgo identificado. Antes del tratamiento con Sunitinib Piramal, se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una odontología

preventiva apropiada. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos siempre que sea posible (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad/angioedema

Si se produce angioedema debido a hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib y debe proporcionarse tratamiento médico de referencia (ver sección 4.8).

Convulsiones

En los estudios clínicos de sunitinib y a partir de la vigilancia postcomercialización, se han comunicado convulsiones. Los pacientes con crisis y signos/síntomas compatibles con síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP), como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, alteración de la función mental y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben controlarse con tratamiento médico, incluido el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento se puede reanudar a criterio del médico responsable del tratamiento (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Rara vez se han observado casos de SLT, algunos de ellos mortales, en los ensayos clínicos y se han notificado en la vigilancia postcomercialización en los pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo de SLT incluyen carga tumoral alta, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente y tratarse según esté clínicamente indicado, y debe considerarse el uso profiláctico de hidratación.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves, con o sin neutropenia, incluidas algunas con desenlace mortal. A veces, se han descrito casos poco frecuentes de fascitis necrosante, incluyendo del perineo, a veces mortal (ver sección 4.8).

El tratamiento con sunitinib deberá suspenderse en los pacientes que experimenten fascitis necrosante, y deberá iniciarse rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han descrito disminuciones del nivel de glucosa en sangre, en algunos casos clínicamente sintomáticas y que requieren hospitalización debido a la pérdida del conocimiento, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib debe interrumpirse temporalmente. Los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos deben revisarse periódicamente para evaluar si la dosis del medicamento antidiabético debe ajustarse 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 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 solo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de sunitinib con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol resultó en un aumento de los valores de la concentración máxima ($C_{\max}$) y el área bajo la curva ($ABC_{0-\infty}$) de la combinación [sunitinib + metabolito primario], del 49 % y 51 %, respectivamente.

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

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores de CYP3A4, o se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo con potencial nulo o mínimo para inhibir CYP3A4.

Si esto no es posible, la dosis de Sunitinib Piramal puede tener que reducirse a un mínimo de 37,5 mg diarios para TEGI y CCRM o 25 mg por día para TNEP en función de una supervisión minuciosa de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Efecto de inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la BCRP y no puede excluirse la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la BCRP (ver sección 5.2).

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de inductores de CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor de CYP3A4 rifampicina dio como resultado una reducción de los valores de la $C_{\text{máx}}$ y el $ABC_{0-\infty}$ de la combinación [sunitinib + metabolito principal], con valores de 23 % y el 46 %, respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados a base de hierbas que contengan hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores de CYP3A4, o se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo con potencial nulo o mínimo para inducir CYP3A4. Si esto no es posible, la dosis de Sunitinib Piramal puede tener que incrementarse en incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg por día para TEGI y CCRM o 62,5 mg por día para TNEP) en función de una supervisión minuciosa de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres y hombres

Debe asesorarse a las mujeres en edad fértil sobre el uso de un método anticonceptivo eficaz y evitar quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con Sunitinib Piramal.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas con sunitinib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). Sunitinib Piramal no debe utilizarse durante el embarazo ni en las mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, salvo que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si Sunitinib Piramal se utiliza durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en leche de rata. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excretan en la leche humana. Puesto que los principios activos se excretan habitualmente en la leche humana y debido a las posibles reacciones adversas graves en los bebés en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar mientras toman Sunitinib Piramal.

Fertilidad

Basándose en los hallazgos preclínicos, la fertilidad de hombres y mujeres puede verse afectada por el tratamiento con sunitinib (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas con sunitinib, algunas de ellas mortales, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (p. ej., hemorragias del aparato respiratorio, gastrointestinales, tumorales, tracto urinario y cerebrales). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en ensayos de registro de CCR, TEGI y TNEP) fueron disminución del apetito, alteraciones en el gusto, hipertensión, fatiga, trastornos gastrointestinales (p. ej. diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel, y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que avanza el tratamiento. Puede desarrollarse hipotiroidismo durante el tratamiento. Los trastornos hematológicos (p. ej., neutropenia, trombocitopenia y anemia) están entre las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes.

Acontecimientos mortales distintos a los enumerados en la sección 4.4 anterior o en la sección 4.8 a continuación que se consideraron posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron insuficiencia multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia suprarrenal, neumotórax, choque y muerte súbita.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y TNEP en un conjunto de datos agrupados de 7115 pacientes se enumeran a continuación, por clase de sistema orgánico, frecuencia y grado de intensidad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones virales ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Absceso ^{c,*} Infecciones fúngicas ^d Infección urinaria Infecciones de la piel ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrosante* Infecciones bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral [*]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteraciones del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de encefalopatía reversible posterior*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema palpebral Lagrimeo aumentado			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardíaca* Miocardiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubor	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolia pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor bucofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis* Distensión abdominal Malestar abdominal Hemorragia rectal Hemorragia gingival Úlcera bucal Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestia bucal Eructos	Perforación gastrointestinal ^q * Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{s,*} Función hepática anómala	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Decoloración de la piel ^t Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^u Cambios de color del pelo Piel seca	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^v Eccema Ampolla Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastorno en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis de la mandíbula Fístula *	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Generales Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad de tipo gripal Escalofríos	Deterioro de la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso Recuento de glóbulos blancos disminuido Lipasa elevada Recuento de plaquetas disminuido Hemoglobina disminuida Amilasa elevada ^z Aspartato aminotransferasa elevada Alanina aminotransferasa elevada Creatinina en sangre elevada Presión arterial aumentada Ácido úrico en sangre aumentado	Creatinina fosfoquinasa en sangre aumentada Hormona estimulante de la tiroides en sangre aumentada		

* Incluye acontecimientos mortales

Los siguientes términos se han combinado:

- a Nasofaringitis y herpes bucal.
- b Bronquitis, infección de las vías respiratorias bajas, neumonía e infección de las vías respiratorias.
- c Absceso, absceso en las extremidades, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
- d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
- e Celulitis e infección de la piel.
- f Sepsis y choque séptico.
- g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.
- h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico.
- i Disminución del apetito y anorexia.
- j Disgeusia, ageusia y alteraciones en el gusto.
- k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina de pecho 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 de miocardio silencioso.
- n Dolor bucofaríngeo y faringolaríngeo.
- 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 Colectitis y colestitis acalculosa.
- t Piel amarillenta, 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 de la piel.
- w Trastorno y decoloración de las uñas.
- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.

^z Amilasa y amilasa elevada.

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), incluidas algunas con desenlace mortal. Se han descrito casos de fascitis necrosante, incluyendo del perineo, a veces mortales (ver también sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificó disminución de los recuentos absolutos de neutrófilos de intensidad de grados 3 y 4, respectivamente, en un 10 % y un 1,7 % de los pacientes del estudio de fase III de TEGI, en un 16 % y un 1,6 % de los pacientes del estudio de fase III de CCRM, y en un 13 % y un 2,4 % de los pacientes del estudio de fase III de TNEP. Se notificó disminución de los recuentos de plaquetas de intensidad de grados 3 y 4, respectivamente, en un 3,7 % y un 0,4 % de los pacientes del estudio de fase III de TEGI, en un 8,2 % y un 1,1 % de los pacientes del estudio de fase III de CCRM, y en un 3,7 % y un 1,2 % de los pacientes del estudio de fase III de TNEP (ver sección 4.4).

Se notificaron acontecimientos de sangrado en el 18 % de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio de fase III de TEGI frente al 17 % de los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM sin tratamiento previo, el 39 % tuvo acontecimientos de hemorragia en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron interferón- α (IFN- α). Diecisiete (4,5 %) pacientes tratados con sunitinib frente a 5 (1,7 %) pacientes con IFN- α experimentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superior. De los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM resistente a las citocinas, el 26 % experimentó hemorragia. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excepto epistaxis, en el 21,7 % de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio de fase III de TNEP en comparación con el 9,85 % de los pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos

El hipotiroidismo se notificó como una reacción adversa en 7 pacientes (4 %) que recibieron sunitinib en los 2 estudios de CCRM resistente a las citocinas; en 61 pacientes (16 %) tratados con sunitinib y 3 pacientes (<1 %) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM sin tratamiento previo.

Además, se notificaron elevaciones de la tirotropina (TSH) en 4 pacientes con CCRM resistentes a las citocinas (2 %). En general, el 7 % de la población con CCRM tenía cualquiera de los signos clínicos o de laboratorio de hipotiroidismo emergente durante el tratamiento. Se observó hipotiroidismo adquirido en el 6,2 % de los pacientes con TEGI tratados con sunitinib frente al 1 % de los tratados con placebo. En el estudio de TNEP de fase III se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2 %) de los tratados con sunitinib y en 1 paciente (1,2 %) tratado con placebo.

La función tiroidea se supervisó de forma prospectiva en 2 estudios en pacientes con cáncer de mama; Sunitinib Piramal no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En un estudio, se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6 %) pacientes con sunitinib y 3 (2,9 %) pacientes con el tratamiento de referencia. Se ha notificado aumento de la TSH en la sangre en 1 (0,9 %) paciente con sunitinib y ningún paciente con el tratamiento de referencia. No se ha notificado hipertiroidismo en ningún paciente tratado con sunitinib y 1 (1,0 %) paciente que recibía tratamiento de referencia. En el otro estudio, se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13 %) pacientes con sunitinib y 2 (0,8 %) pacientes con capecitabina. Se ha notificado aumento de la TSH en la sangre en 12 (5,0 %) pacientes con sunitinib y ningún paciente con capecitabina. Se ha notificado hipertiroidismo en 4 (1,7 %) pacientes con sunitinib y ningún paciente con capecitabina. Se ha notificado disminución de la TSH en la sangre en 3 (1,3 %) pacientes con sunitinib y ningún paciente con capecitabina. Se ha notificado aumento de la T4 en 2 (0,8 %) pacientes con sunitinib

y 1 (0,4 %) paciente con capecitabina. Se ha notificado aumento de la T3 en 1 (0,8 %) paciente con sunitinib y ningún paciente con capecitabina. Todos los acontecimientos relacionados con la tiroides notificados fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se notificó una mayor tasa de incidencia de acontecimientos de hipoglucemia en pacientes con TNEP en comparación con CCRM y TEGI. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en estudios clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos de sunitinib y a partir de la vigilancia poscomercialización, ha habido pocos informes (<1 %), algunos de ellos mortales, de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de SLRP. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis cerebrales (ver sección 4.4).

Trastornos cardíacos

En ensayos clínicos, se notificaron disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de ≥ 20 % y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente un 2 % de los TEGI tratados con sunitinib, un 4 % de los pacientes con CCRM resistente a las citocinas y un 2 % de los TEGI tratados con placebo. Estas reducciones de los FEVI no parecen haber sido progresivas y a menudo mejoraron con la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM sin tratamiento previo, el 27 % de los pacientes con sunitinib y el 15 % de los pacientes con IFN- α tuvieron un valor de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A dos pacientes (<1 %) que recibieron sunitinib se les diagnosticó ICC.

En los pacientes con TEGI se notificaron “insuficiencia cardíaca”, “insuficiencia cardíaca congestiva” o “insuficiencia ventricular izquierda” en el 1,2 % de los pacientes tratados con sunitinib y el 1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio fundamental de fase III de TEGI (N =312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionados con el tratamiento en el 1 % de los pacientes de cada grupo del estudio (p. ej. grupos de sunitinib y placebo). En un estudio de fase II en pacientes con CCRM resistente a las citocinas, el 0,9 % de los pacientes experimentó infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento y en el estudio de fase III en pacientes con CCRM sin tratamiento previo, el 0,6 % de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0 % de los pacientes del grupo de sunitinib experimentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio de fase III de TNEP, 1 (1 %) paciente que recibió sunitinib experimentó insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. La dosis de sunitinib se redujo o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7 % de los pacientes que experimentaron hipertensión. Sunitinib no se interrumpió de forma permanente en ninguno de estos pacientes. Se notificó hipertensión grave (>200 mm Hg de sistólica o 110 mm Hg de diastólica) en el 4,7 % de los pacientes con tumores sólidos. Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9 % de los pacientes que recibieron sunitinib para CCRM sin tratamiento previo en comparación con el 3,6 % de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en un 12 % de los pacientes sin tratamiento previo con sunitinib y <1 % de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5 % de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio de fase III de TNEP, en comparación con el 4,9 % de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en un 10 % de los pacientes con TNEP tratados con sunitinib y el 3 % de los pacientes con 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, incluidos de TEGI y CCR.

Siete pacientes (3 %) de sunitinib y ninguno de los que recibieron placebo en un estudio de fase III de TEGI experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 fueron trombosis venosa

profunda (TVP) de grado 3 y 2 fueron de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con TEGI interrumpieron el tratamiento después de la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3 %) tratados con sunitinib en el estudio de fase III de CCRM sin tratamiento previo y 4 pacientes (2 %) de los 2 estudios de CCRM resistente a las citocinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes experimentaron embolia pulmonar; 1 fue de grado 2 y 8 fueron de grado 4. Ocho de estos pacientes presentaban TVP; 1 con grado 1, 2 con grado 2, 4 con grado 3 y 1 con grado 4. Un paciente con embolia pulmonar en el estudio de CCRM resistente a las citocinas experimentó interrupción de la dosis.

En pacientes con CCRM sin tratamiento previo tratado con IFN- α , se notificaron 6 (2 %) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1 %) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1 %) tuvieron embolias pulmonares, todas de grado 4.

Se notificaron acontecimientos de tromboembolia venosa en 1 (1,2 %) paciente del grupo de sunitinib y 5 (6,1 %) pacientes del grupo de placebo en el estudio de fase III de TNEP. Dos de estos pacientes con placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y 1 de grado 3.

No se notificaron casos con desenlace mortal en estudios de registro de TEGI, CCRM y TNEP. Se han observado casos mortales en la vigilancia postcomercialización.

Se observaron casos de embolia pulmonar en aproximadamente el 3,1 % de los pacientes con TEGI y aproximadamente el 1,2 % de los pacientes con CCRM que recibieron sunitinib en estudios de fase III. No se notificó embolia pulmonar para los pacientes con TNEP que recibieron sunitinib en el estudio de fase III. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolia pulmonar en los 12 meses anteriores fueron excluidos de los estudios clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en estudios de registro de fase III, se notificaron acontecimientos pulmonares (p. ej., disnea, derrame pleural, embolia pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8 % de los pacientes con TEGI, en aproximadamente el 26,7 % de los pacientes con CCRM y en un 12 % de los pacientes con TNEP.

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

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado pancreatitis con poca frecuencia (<1 %) en los pacientes que recibieron sunitinib para TEGI o CCRM. No se notificó pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio de fase III de TNEP (ver sección 4.4).

Se notificó hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98 % de los pacientes que recibieron placebo en el estudio de fase III de TEGI.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción, que puede incluir anomalías en las pruebas de la 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, por lo general reversibles tras la interrupción de sunitinib (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular se deben tratar conforme a la práctica médica habitual (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de formación de fístula, a veces asociados con necrosis tumoral y regresión y, en algunos casos, con resultados mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib Piramal, la mayoría de los cuales se produjeron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4)

Exploraciones complementarias

Los datos de estudios preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), en dosis superiores a la dosis humana recomendada, indicaron que sunitinib tiene el potencial para inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se notificaron aumentos en el intervalo QTc a más de 500 ms en el 0,5 %, y cambios desde el inicio en más de 60 ms en el 1,1 % de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos de estos parámetros se reconocen como cambios potencialmente significativos. En concentraciones terapéuticas de aproximadamente el doble, se ha demostrado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo de QT corregido con la fórmula de Fridericia).

La prolongación del intervalo QTc se investigó en un ensayo en 24 pacientes, de 20-87 años, con neoplasias malignas avanzadas. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tuvo un efecto sobre el intervalo QTc (definido como un cambio medio ajustado por placebo de >10 ms con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90 % >15 ms) en la concentración terapéutica (día 3) usando el método de corrección inicial en el día, y en concentración mayor a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección iniciales. Ningún paciente tuvo un intervalo QTc >500 ms. Aunque se observó un efecto en el intervalo QTcF en el día 3 24 horas después de la dosis (es decir, en concentraciones plasmáticas terapéuticas esperadas después de la dosis inicial recomendada de 50 mg) con el método de corrección inicial en el día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Mediante evaluaciones de ECG en serie exhaustivas correspondientes a exposiciones terapéuticas o superiores a las terapéuticas, no se observó que ninguno de los pacientes de las poblaciones evaluables o con intención de tratar (ITT) desarrollara prolongación del intervalo QTc considerado como “grave” (es decir, igual o superior a grado de 3 según los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

En las concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo en el intervalo QTcF (corrección de Fridericia) desde el inicio fue de 9 ms (IC del 90 %: 15,1 ms). En aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, el cambio máximo en el intervalo QTcF desde el inicio fue de 15,4 ms (IC del 90 %: 22,4 ms). El moxifloxacino (400 mg) utilizado como control positivo mostró un cambio medio máximo en el intervalo de QTcF de 5,6 ms respecto al inicio. Ningún sujeto experimentó un efecto sobre el intervalo QTc superior a grado 2 (CTCAE versión 3.0) (ver sección 4.4).

Seguridad a largo plazo en el CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó en 9 estudios clínicos completados en los contextos de tratamiento de primera línea, resistente a bevacizumab y resistente a las citocinas en 5739 pacientes, de los cuales 807 (14 %) recibieron tratamiento durante ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) se produjeron inicialmente en los primeros 6 meses–1 año y, a continuación, se mantuvieron estables o disminuyeron en frecuencia a lo largo del tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó gradualmente con el tiempo, con nuevos casos que se produjeron durante el periodo de 6 años. El tratamiento prolongado de sunitinib no pareció estar asociado con nuevos tipos de los AART.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib se ha derivado de un estudio de aumento escalonado de la dosis de fase I, un estudio de un solo grupo de fase I/II y a partir de publicaciones, como se describe a continuación.

Se llevó a cabo un estudio de aumento escalonado de la dosis de fase I de sunitinib oral en 35 pacientes, con 30 pacientes pediátricos (de 3 años a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años), con tumores sólidos resistentes, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones farmacológicas adversas; la mayoría de estos fueron graves (toxicidad de grado ≥ 3) e incluyeron toxicidad cardíaca. Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal (GI), neutropenia, fatiga y elevación de la ALT. El riesgo de reacciones farmacológicas adversas cardíacas parece ser mayor en pacientes pediátricos con exposición previa a radiación cardíaca o antraciclina en comparación con los pacientes pediátricos sin exposición previa. En estos pacientes pediátricos sin exposición previa a las antraciclinas o radiación cardíaca, se ha identificado la dosis máxima tolerada (DMT) (ver sección 5.1).

Se llevó a cabo un estudio abierto de fase II en 29 pacientes, con 27 pacientes pediátricos (de 3 años a 16 años) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 años a 19 años) con glioma de alto grado (GAG) o ependimoma recurrente/progresivo/resistente. No se observaron reacciones adversas de grado 5 en ningún grupo. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10 %) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7 %] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3 %] pacientes).

Se llevó a cabo un estudio de fase I/II de un solo grupo en 6 pacientes pediátricos (de 13 años a 16 años) con TEGI no resecable avanzado. Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de LEU, neutropenia y dolor de cabeza en 3 (50,0 %) pacientes cada uno, principalmente de grado 1 o 2 en intensidad. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7 %) experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente cada uno y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No hubo acontecimientos adversos graves (AAG) o reacciones farmacológicas adversas de grado 5 notificadas en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis por Sunitinib Piramal y el tratamiento de la sobredosis debe constar de tratamiento sintomático general. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos se asociaron con reacciones adversas coherentes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01EX01

Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicadas en el crecimiento tumoral, la neoangiogenesis y la progresión del cáncer metastásico. Sunitinib se identificó como inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), el receptor del factor de células madre (KIT), la tirosina quinasa-3 de tipo Fms (FLT3), el receptor del factor estimulante de las colonias (CSF-1R) y el receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). El principal metabolito presenta potencia similar en comparación con sunitinib en ensayos celulares y bioquímicos.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia clínicas de sunitinib se ha estudiado en el tratamiento de pacientes con TEGI que eran resistentes a imatinib (es decir, aquellos que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o intolerancia a imatinib (es decir, aquellos que experimentaron toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que impidió el tratamiento adicional), el tratamiento de pacientes con CCRM y el tratamiento de pacientes con TNEP irreseccable.

La eficacia se basa en la progresión del tiempo hasta el tumor (PTT) y un aumento en la supervivencia en TEGI, en la supervivencia sin progresión (SSP) y las tasas de respuesta objetiva (TRO) para el CCRM sin tratamiento previo y resistente a las citocinas, respectivamente, y en la SSP para TNEP.

Tumores del estroma gastrointestinal

Se llevó a cabo un estudio de aumento escalonado de la dosis abierto inicial en pacientes con TEGI tras el fracaso de imatinib (mediana de la dosis diaria máxima de 800 mg) debido a resistencia o intolerancia. Noventa y siete pacientes se inscribieron en distintas dosis y pautas; 55 pacientes recibieron 50 mg en la pauta de tratamiento recomendada de 4 semanas de tratamiento/2 semanas sin tratamiento ("Pauta de 4/2").

En este estudio, la mediana de THP fue de 34,0 semanas (IC del 95 %: 22,0, 46,0).

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib en pacientes con TEGI que eran intolerantes, o habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (mediana de la dosis diaria máxima de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes se aleatorizaron (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en una pauta de 4/2 hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio por otro motivo (207 pacientes recibieron sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). El criterio de valoración de eficacia principal del estudio fue el THP, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión tumoral objetiva. En el momento del análisis provisional previamente especificado, la mediana del THP con sunitinib fue de 28,9 semanas (IC del 95 %: 21,3, 34,1) según la evaluación del investigador y 27,3 semanas (IC del 95 %: 16,0, 32,1) según la evaluación de la revisión independiente y fue superior de forma estadísticamente significativa que el THP con placebo de 5,1 semanas (IC del 95 %: 4,4, 10,1) según la evaluación del investigador y 6,4 semanas (IC del 95 %: 4,4, 10,0) según la evaluación de la revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global (SG) estuvo estadísticamente a favor de sunitinib [cociente de riesgos instantáneos: (hazard ratio, HR): 0,491; (IC del 95 %: 0,290, 0,831)]; el riesgo de muerte fue 2 veces más alto en los pacientes del grupo de placebo en comparación con el grupo de sunitinib.

Tras el análisis provisional de la eficacia y la seguridad, según la recomendación del Comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) independiente, el estudio se desenmascaró y a los pacientes del grupo de placebo se les ofreció tratamiento con sunitinib sin enmascaramiento.

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

Los análisis de los criterios de valoración principal y secundarios de la fase sin enmascaramiento del estudio reafirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis provisional, como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2. Resumen de los criterios de valoración de la eficacia de TEGI (población ITT)

Tabla 2. Resumen de los criterios de valoración de la eficacia de TEG (población ITT)					
	Tratamiento doble ciego ^a				Tratamiento del grupo de cruce de placebo ^b
	Mediana (IC del 95 %)		Coeficiente de riesgos instantáneos		
Criterio de valoración	Sunitinib	Placebo	(IC del 95 %)	Valor de p	
Principal					
THP (semanas)					
Provisional	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)
Secundarios					
SSP (semanas) ^c					
Provisional	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	-
TRO (%) ^d					
Provisional	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NP	0,006	-
Final	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NP	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
SG (semanas) ^e					
Provisional	-	-	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; NP: no procede; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; THP: tiempo hasta la progresión tumoral

- ^a Los resultados del tratamiento doble ciego son de la población ITT y de la medición del radiólogo central, según corresponda.
- ^b Resultados de eficacia de los 99 pacientes que cambiaron de grupo de placebo a Sunitinib después del desenmascaramiento. El valor inicial se restauró en el momento del cruce y los análisis de la eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.
- ^c Los números de SSP intermedios se han actualizado basándose en un nuevo cálculo de los datos originales.
- ^d Los resultados de la TRO se dan como porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el IC del 95 %.
- ^e No se alcanzó la mediana porque los datos aún no estaban maduros.

La mediana de la SG en la población ITT fue de 72,7 semanas y 64,9 semanas (HR: 0,876; IC del 95 %: 0,679, 1,129; p = 0,306) en los grupos de sunitinib y placebo, respectivamente. En este análisis, el grupo de placebo incluyó a los pacientes aleatorizados para recibir placebo que posteriormente recibieron tratamiento con sunitinib de forma desenmascarada.

Carcinoma de células renales metastásico sin tratamiento previo

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico e internacional para evaluar la eficacia y la seguridad de sunitinib en comparación con IFN- α en pacientes con CCRM sin tratamiento previo. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados 1:1 a los grupos de tratamiento; recibieron tratamiento con sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas, que constan de 4 semanas de 50 mg de administración oral diaria, seguido de 2 semanas de descanso (pauta 4/2) o IFN- α , administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana, y 9 MU la tercera semana, y, después, en 3 días no consecutivos cada semana.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,1 meses (intervalo: 0,4-46,1) para el tratamiento con sunitinib y 4,1 meses (intervalo: 0,1-45,6) para el tratamiento con IFN- α . Se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (AAGRT) en el 23,7 % de los pacientes que recibieron

sunitinib y en el 6,9 % de los pacientes que recibieron IFN- α . Sin embargo, las tasas de interrupción debido a acontecimientos adversos fueron del 20 % para sunitinib y del 23 % para IFN- α .

Las interrupciones de la dosis se produjeron en 202 pacientes (54 %) de sunitinib y 141 pacientes (39 %) de IFN- α . Las reducciones de la dosis se produjeron en 194 pacientes (52 %) de sunitinib y 98 pacientes (27 %) de IFN- α . Los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio. El criterio de valoración de eficacia principal fue la SSP. Un análisis provisional previsto mostró una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib más de IFN- α . En este estudio, la mediana de la SSP para los grupos tratados con sunitinib fue de 47,3 semanas, en comparación con 22,0 semanas para el grupo tratado con IFN- α ; el HR fue de 0,415 (IC del 95 %: 0,320, 0,539; valor de $p < 0,001$). Otros criterios de valoración incluyeron la TRO, la SG y la seguridad. La evaluación radiológica central se interrumpió después de que se cumpliera el criterio principal de valoración. En el análisis final, la TRO según lo determinado por la evaluación del investigador fue del 46 % (IC del 95 %: 41 %, 51 %) para el grupo de sunitinib y 12,0 % (IC del 95 %: 9 %, 16 %) para el grupo de IFN- α ($p < 0,001$).

El tratamiento con sunitinib se asoció a una supervivencia más prolongada en comparación con el IFN- α . La mediana de la SG fue de 114,6 semanas para el grupo de sunitinib (IC del 95 %: 100,1, 142,9) y 94,9 semanas para el grupo de IFN- α (IC del 95 %: 77,7, 117,0) con un cociente de riesgos instantáneos de 0,821 (IC del 95 %: 0,673, 1,001; $p = 0,0510$ por orden logarítmico no estratificado).

La SSP global y la SG, observadas en la población ITT, según lo determinado por la evaluación del laboratorio de radiología central, se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los criterios de valoración de eficacia del CCRM sin tratamiento previo (población ITT)

Resumen de la supervivencia sin progresión	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
El sujeto no progreso ni falleció [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Se observó que el sujeto había progresado o fallecido [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
SSP (semanas)		
Cuartil (IC del 95 %)		
25 %	22,7 (18,0, 34,0)	10,0 (7,3, 10,3)
50 %	48,3 (46,4, 58,3)	22,1 (17,1, 24,0)
75 %	84,3 (72,9, 95,1)	58,1 (45,6, 82,1)
Análisis no estratificado		
Cociente de riesgos instantáneos (sunitinib frente a IFN- α)	0,5268	
IC del 95 % para el cociente de riesgos instantáneos	(0,4316, 0,6430)	
Valor de p^a	<0,0001	
Resumen de la supervivencia global		
No se sabe que el sujeto hubiera fallecido [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Se observó que el sujeto había fallecido [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
SG (semanas)		
Cuartil (IC del 95 %)		
25 %	56,6 (48,7, 68,4)	41,7 (32,6, 51,6)
50 %	114,6 (100,1, 142,9)	94,9 (77,7, 117,0)
75 %	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)
Análisis no estratificado		
Cociente de riesgos instantáneos (sunitinib frente a IFN- α)	0,8209	
IC del 95 % para el cociente de riesgos instantáneos	(0,6730, 1,0013)	
Valor de p^a	0,0510	

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, INF- α : interferón-alfa; ITT: intención de tratar; N: número de pacientes; NP: no procede; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión

^a A partir de una prueba de orden logarítmico bilateral.

Carcinoma de células renales metastásico resistente a las citocinas

Se llevó a cabo un estudio de fase II en pacientes que eran resistentes al tratamiento con citocinas con interleucina 2 o IFN- α . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib por vía oral, una vez al día durante 4 semanas consecutivas, seguido de un período de descanso de 2 semanas, hasta un ciclo completo de 6 semanas (pauta 4/2). El criterio de valoración principal de eficacia fue la TRO, según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

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

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, de un solo grupo, abierto y confirmatorio que evaluó la eficacia y la seguridad de sunitinib en pacientes con CCRM resistentes al tratamiento con citocinas previo. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de al menos 50 mg de sunitinib en una pauta 4/2.

El criterio principal de valoración de la eficacia de este estudio fue la TRO. Los criterios de valoración secundarios incluían el THP, la duración de la respuesta (DR) y la SG.

En este estudio, la TRO fue del 35,8 % (IC del 95 %: 26,8 %, 47,5 %). La mediana de la DR y la SG aún no se había alcanzado.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

En un estudio multicéntrico, abierto y de fase III complementario se evaluó la eficacia y la seguridad de sunitinib 50 mg en monoterapia a diario en una pauta de 4/2 en pacientes con TNEP no irresecable. En una cohorte de tumores de células del islote pancreático de 66 pacientes, el criterio principal de valoración de la tasa de respuesta fue del 17 %.

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, internacional, multicéntrico y de fase III fundamental de sunitinib en monoterapia en pacientes con TNEP irresecable.

Los pacientes debían presentar progresión documentada, según los criterios RECIST, en un plazo de 12 meses, y fueron aleatorizados (1:1) para recibir 37,5 mg de sunitinib una vez al día sin un período de descanso programado (N = 86) o placebo (N = 85).

El objetivo principal fue comparar la SSP en los pacientes que recibieron sunitinib frente a los pacientes que recibieron placebo. Otros criterios de valoración incluyeron la SG, la TRO, los RNP y la seguridad.

Las características demográficas fueron comparables entre los grupos de sunitinib y placebo. Además, el 49 % de los pacientes tenía tumores no funcionales frente al 52 % de los pacientes con placebo y el 92 % de los pacientes en ambos grupos presentaban metástasis en el hígado.

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

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

Se observó una ventaja clínicamente significativa en la SSP evaluada por el investigador para sunitinib frente a placebo. La mediana de la SSP fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib comparado con 5,5 meses para el grupo de placebo [HR: 0,418 (IC del 95 %: 0,263, 0,662), valor de $p = 0,0001$]; se observaron resultados similares cuando se utilizaron evaluaciones de respuesta tumoral derivadas basadas en la aplicación de los criterios RECIST frente a las mediciones tumorales del investigador para determinar la progresión de la enfermedad, tal como se muestra en la Tabla 4. Se observó un cociente de riesgos instantáneos a favor de sunitinib en todos los subgrupos de las características iniciales evaluadas, incluido un análisis por número de tratamientos sistémicos anteriores. Un total de 29 pacientes del grupo de sunitinib y 24 del grupo de placebo no había recibido ningún tratamiento sistémico previo; entre estos

pacientes, el cociente de riesgos instantáneos para la SSP fue de 0,365 (IC del 95 %: 0,156, 0,857), $p = 0,0156$. Del mismo modo, entre 57 pacientes del grupo de sunitinib (incluidos 28 con un tratamiento sistémico previo y 29 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) y 61 pacientes del grupo de placebo (incluidos 25 con un tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos), el cociente de riesgos instantáneos para la SSP fue de 0,456 (IC del 95 %: 0,264, 0,787), $p = 0,0036$.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de la SSP en el que la progresión se basó en mediciones tumorales notificadas por el investigador y en el que todos los sujetos censurados por otros motivos distintos de la finalización del estudio se trataron como acontecimientos de SSP. Este análisis proporcionó un cálculo conservador del efecto del tratamiento de sunitinib y confirmó el análisis principal, lo que demuestra un cociente de riesgos instantáneos de 0,507 (IC del 95 %: 0,350, 0,733), $p = 0,000193$. El estudio fundamental en el TNE pancreático finalizó de forma prematura por la recomendación de un comité de monitorización de fármacos independiente y el criterio de valoración principal se basó en la evaluación del investigador, ambos de los cuales pueden haber afectado a las estimaciones del efecto del tratamiento.

Para descartar sesgo en la evaluación del investigador de la SSP, se realizó una RCIE de las exploraciones; esta revisión respaldó la evaluación del investigador, tal como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de TNEP del estudio de fase III

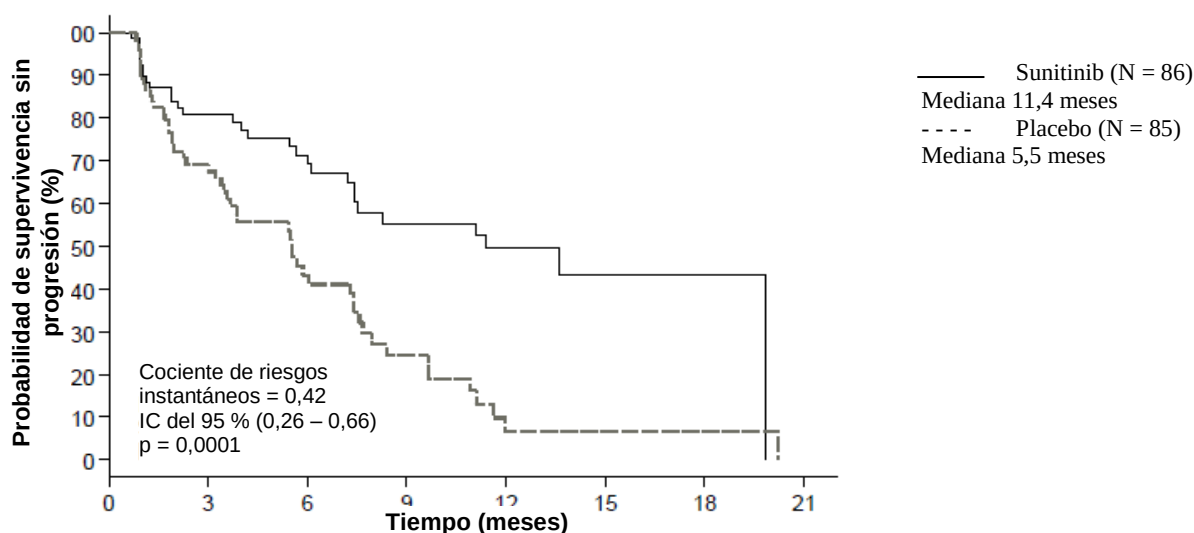
Parámetro de eficacia	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	Valor de p
Supervivencia sin progresión [mediana, meses (IC del 95 %)] según la evaluación del investigador	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Supervivencia sin progresión [mediana, meses (IC del 95 %)] según evaluación de la respuesta del tumor derivada basada en la aplicación de los criterios RECIST para las evaluaciones tumorales del investigador	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Supervivencia sin progresión [mediana, meses (IC del 95 %)] mediante revisión central independiente enmascarada de las evaluaciones tumorales	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Supervivencia global [seguimiento a los 5 años] [mediana, meses (IC 95%)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Tasa de respuesta objetiva [%; (IC del 95 %)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NP	0,0066 ^b

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; NP: no procede; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

^a prueba de orden logarítmico no estratificada bilateral

^b prueba exacta de Fisher

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP en el estudio de fase III de TNEP



Número de sujetos en riesgo

Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; SSP: supervivencia sin progresión; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Los datos de la SG no eran maduros en el momento del cierre del estudio [20,6 meses (IC del 95 %: 20,6, NN) para el grupo de sunitinib en comparación con NN (IC del 95 %: 15,5, NN) para el grupo de placebo, cociente de riesgos instantáneos: 0,409 (IC del 95 %: 0,187, 0,894), valor de $p = 0,0204$]. Hubo 9 muertes en el grupo de sunitinib y 21 muertes en el grupo de placebo.

Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes se desenmascararon y a los pacientes de placebo se les ofreció acceso a sunitinib sin enmascaramiento en un estudio de extensión aparte. Como resultado del cierre temprano del estudio, resto de los pacientes se desenmascararon y se les ofreció acceso a sunitinib en un estudio de extensión. Un total de 59 de 85 pacientes (69,4 %) del grupo de placebo cambiaron a sunitinib sin enmascaramiento después de la progresión de la enfermedad o el desenmascaramiento al cierre del estudio. La SG observada después de 5 años de seguimiento en el estudio de extensión mostró un cociente de riesgos instantáneos de 0,730 (IC del 95 %: 0,504, 1,057).

Los resultados del cuestionario sobre calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30 de la EORTC) mostraron que la calidad de vida relacionada con la salud global general y los 5 dominios de funcionamiento (físico, de rol, cognitivo, emocional y social) se mantuvieron en pacientes en tratamiento con sunitinib en comparación con el placebo con efectos sintomáticos adversos limitados.

Se llevó a cabo un estudio de fase IV, multinacional, multicéntrico, de un solo grupo y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de sunitinib en pacientes con TNEP progresivo, avanzado/metastásico, bien diferenciado e irresecable.

Ciento seis pacientes (61 pacientes de la cohorte sin tratamiento previo y 45 pacientes de la cohorte de línea tardía) recibieron tratamiento con sunitinib por vía oral con 37,5 mg una vez al día en una pauta de administración diaria continua (ADC).

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

Población pediátrica

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

Se llevó a cabo un estudio de aumento escalonado de la dosis de fase I de sunitinib oral en 35 pacientes, con 30 pacientes pediátricos (de 3 años a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años), con tumores sólidos resistentes, la mayoría de los cuales se incluyeron con un diagnóstico primario de tumor cerebral. Se observó cardiotoxicidad limitante de la dosis en la primera parte del estudio que, por lo tanto, se modificó para excluir a los pacientes con exposición previa a tratamientos potencialmente cardiotoxicos (incluidas antraciclinas) o radiación cardíaca. En la segunda parte del estudio, que incluyó a pacientes con el tratamiento antineoplásico previo, pero sin factores de riesgo de toxicidad cardíaca, en general, sunitinib fue tolerable y clínicamente manejable en la dosis de 15 mg/m² todos los días (DMT) en la pauta 4/2. Ninguno de los pacientes alcanzó respuesta completa o parcial. Se observó enfermedad estable en 6 pacientes (17 %). Un paciente con TEGI se inscribió en el nivel de dosis de 15 mg/m² sin indicios de beneficio. Las reacciones farmacológicas adversas observadas fueron, en general, similares a las observadas en adultos (ver sección 4.8).

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

La evidencia de un estudio de fase I/II de sunitinib oral llevado a cabo en 6 pacientes pediátricos con TEGI de 13 a 16 años que recibieron sunitinib en una pauta 4/2, con dosis de entre 15 mg/m² todos los días y 30 mg/m² todos los días, y los datos publicados disponibles (20 pacientes pediátricos o adultos jóvenes con TEGI) indicaron que el tratamiento con sunitinib en la estabilización de la enfermedad en 18 de 26 (69,2 %) pacientes, ya sea después del fracaso de imatinib o de la intolerancia (16 pacientes con enfermedad estable de 21) o de novo/después de cirugía (2 pacientes con enfermedad estable de 5). En el estudio de fase I/II, se observaron enfermedad estable y progresión de la enfermedad en 3 de 6 pacientes cada uno (1 paciente recibió tratamiento neoadyuvante y 1 paciente recibió imatinib adyuvante, respectivamente). En el mismo estudio, 4 de 6 pacientes (66,7 %) experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente cada uno y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). Además, las publicaciones recogieron las siguientes reacciones farmacológicas adversas de grado 3 que experimentaron 5 pacientes: fatiga (2), reacciones farmacológicas adversas gastrointestinales (incluida diarrea) (2), reacciones farmacológicas adversas hematológicas (incluida anemia) (2), colecistitis (1), hipertiroidismo (1) y mucositis (1).

Se llevaron a cabo un análisis de farmacocinética (FC) poblacional y farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) con alcance para extrapolar la FC y los criterios de valoración de la seguridad y la eficacia clave de sunitinib en pacientes pediátricos con TEGI (de 6 a 17 años). Este análisis se basó en los datos recopilados de adultos con TEGI o tumores sólidos y de pacientes pediátricos con tumores sólidos. Basándose en los análisis de modelado, la edad menor y el tamaño corporal menor no parecieron afectar de forma negativa a la seguridad y la eficacia de las respuestas a las exposiciones plasmáticas de sunitinib. El beneficio/riesgo de sunitinib no parecen verse afectados negativamente por una edad o un tamaño corporal menores, y se debió principalmente a la exposición plasmática.

La EMA ha prescindido de la obligación de enviar los resultados de los estudios con sunitinib en todos los subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma renal o de la pelvis renal (excepto nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón) (ver sección 4.2).

La EMA ha prescindido de la obligación de enviar los resultados de los estudios con sunitinib en todos los subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excepto neuroblastoma, neuroganglioblastoma y feocromocitoma) (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La FC de sunitinib se evaluó en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos. La FC fue similar en todas las poblaciones con tumores sólidos evaluadas y en voluntarios sanos.

En los intervalos de administración de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) y la $C_{máx}$ aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su principal metabolito activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones en estado de equilibrio de sunitinib y su principal metabolito activo se consiguen en 10 a 14 días. Al día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son 62,9-101 ng/ml, que son las concentraciones objetivo previstas a partir de los datos preclínicos para inhibir la fosforilación de los receptores *in vitro* y provocar estasis tumoral/reducción del crecimiento *en vivo*. El principal metabolito activo abarca del 23 % al 37 % del total de la exposición. No se observaron cambios significativos en la FC de sunitinib o el metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con ciclos repetidos en las pautas de administración analizadas.

Absorción

Tras la administración oral de sunitinib, la $C_{máx}$ generalmente se observó de 6 a 12 horas después hasta la concentración máxima ($t_{máx}$) después de la administración.

Los alimentos no influyen en la biodisponibilidad de sunitinib.

Distribución

In vitro, la unión de sunitinib y su principal metabolito activo a proteínas de plasma humano fue del 95 % y 90 %, respectivamente, sin dependencia aparente de la concentración. El volumen de distribución aparente (V_d) para sunitinib fue grande, 2230 l, lo que indica distribución en los tejidos.

Interacciones metabólicas

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del citocromo P450 (CYP) evaluadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su principal metabolito activo induzcan el metabolismo, a cualquier grado clínicamente relevante, de otros principios activos que pueden metabolizarse a través de estas enzimas.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente mediante la isoforma CYP3A4 de CYP, que produce su principal metabolito activo, desetil sunitinib, que luego se metaboliza adicionalmente a través de la misma isoenzima.

Debe evitarse la administración conjunta de sunitinib con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 porque puede alterar los niveles plasmáticos del sunitinib (ver secciones 4.4 y 4.5).

Eliminación

La excreción se produce principalmente a través de las heces (61 %), con eliminación renal del principio activo sin cambios y metabolitos, que representan el 16 % de la dosis administrada. Sunitinib y su principal metabolito activo fueron los principales compuestos identificados en el plasma, la orina y las heces, que representan el 91,5 %, 86,4 % y 73,8 % de la radiactividad en muestras agrupadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general no se hallaron en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h. Tras la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y su principal metabolito activo desetil son aproximadamente de 40-60 horas y 80-110 horas, respectivamente.

Administración concomitante con medicamentos que son inhibidores de la BCRP

In vitro, sunitinib es un sustrato del transportador de salida BCRP. En el estudio A6181038 la administración concomitante de gefitinib, un inhibidor de la BCRP, no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la $C_{\text{máx}}$ y el ABC para sunitinib o el fármaco total (sunitinib + metabolito) (ver sección 4.5). Este estudio fue un estudio multicéntrico, abierto, de fase I/II que analizó la seguridad y la tolerabilidad, la dosis máxima tolerada y la actividad antitumoral de sunitinib en combinación con gefitinib en sujetos con CCRM. La FC de gefitinib (250 mg al día) y sunitinib (37,5 mg [cohorte 1, n = 4] o 50 mg [cohorte 2, n = 7] al día en una pauta de 4 semanas con tratamiento seguidas de 2 semanas sin tratamiento) cuando se administran conjuntamente se evaluó como un objetivo secundario del estudio. Los cambios en los parámetros FC de sunitinib no tuvieron significación clínica y no indicaron interacciones farmacológicas; sin embargo, teniendo en cuenta el número relativamente reducido de pacientes (es decir, N = 7+4) y la variabilidad interpaciente de moderada a amplia en los parámetros farmacocinéticos, debe tenerse cuidado al interpretar los resultados de interacciones farmacológicas FC de este estudio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Sunitinib y su metabolito principal se metabolizan principalmente en el hígado. Las exposiciones sistémicas después de una dosis única de sunitinib fueron similares en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal. Sunitinib no se estudió en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Los estudios en pacientes con cáncer han excluido a los pacientes con ALT o AST $>2,5 \times \text{LSN}$ (límite superior de la normalidad) o $>5,0 \times \text{LSN}$ si se debía a metástasis hepática.

Insuficiencia renal

Los análisis de FC poblacional indicaron que el aclaramiento aparente (CL/F) de sunitinib no se vio afectado por el aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}) dentro del intervalo evaluado (42-347 ml/min). Las exposiciones sistémicas después de una dosis única de sunitinib fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal intensa ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) en comparación con los sujetos con función renal normal ($\text{Cl}_{\text{Cr}} > 80 \text{ ml/min}$). Aunque sunitinib y su principal metabolito no se eliminaron a través de hemodiálisis en sujetos con ERT, la exposición sistémica total fue inferior en un 47 % para sunitinib y 31 % para su metabolito principal en comparación con los sujetos con función renal normal.

Peso, estado funcional

Los análisis de FC poblacional de los datos demográficos indican que no se precisan ajustes de la dosis inicial por el peso o el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Sexo

Los datos disponibles indican que las mujeres pueden tener aproximadamente un 30 % menos de aclaramiento aparente (CL/F) de sunitinib que los hombres: sin embargo, esta diferencia no requiere ajustes de la dosis inicial.

Población pediátrica

La experiencia en el uso de sunitinib en pacientes pediátricos es limitada (ver sección 4.2). Se llevaron a cabo análisis de FC poblacional de un conjunto de datos agrupado de pacientes adultos con TEGI y tumores sólidos y pacientes pediátricos con tumores sólidos. Se realizaron análisis de modelado de las covariables por pasos para evaluar el efecto de la edad y el tamaño corporal (peso corporal total o área de superficie corporal) así como otras covariables en parámetros FC importantes para sunitinib y su metabolito activo. Entre las variables relacionadas con la edad y el tamaño corporal analizadas, la edad fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente de sunitinib (cuanto más joven es el paciente pediátrico, menor es el aclaramiento aparente). Del mismo modo, la superficie corporal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente del metabolito activo (cuanto menor es el área de superficie corporal, menor es el aclaramiento aparente).

Además, en función de un análisis FC poblacional integrado de los datos agrupados de 3 estudios pediátricos (2 estudios de tumores sólidos pediátricos y 1 estudio de TEGI pediátrico; edades:

de 6 a 11 años y de 12 a 17 años), la superficie corporal (SC) inicial 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/m² todos los días en los pacientes pediátricos, con valores de SC entre 1,10 y 1,87 m², proporcione exposiciones plasmáticas de sunitinib y su metabolito activo comparables (entre el 75 y 125 % del ABC) a las de los adultos con TEGI tratados con sunitinib 50 mg al día en una pauta 4/2 (ABC 1233 ng.hr/ml). En estudios pediátricos, la dosis inicial de sunitinib fue de 15 mg/m² (en función de la DMT identificada en el estudio de aumento escalonado de la dosis de fase I, ver sección 5.1), que en pacientes pediátricos con TEGI aumentó a 22,5 mg/m² y, posteriormente, a 30 mg/m² (no debe exceder la dosis total de 50 mg/día) basándose en la seguridad/tolerabilidad individual de cada paciente. Además, de acuerdo con la documentación publicada en pacientes pediátricos con TEGI, la dosis inicial calculada fue de 16,6 mg/m² a 36 mg/m², mayor para dosis de hasta 40,4 mg/m² (sin superar la dosis total de 50 mg/día).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, los principales efectos en los órganos diana principales se identificaron en el tubo digestivo (vómitos y diarrea en monos); glándula suprarrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguida de fibrosis en ratas); sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfóide del timo, el bazo y los ganglios linfáticos); páncreas exocrino (degranulación de las células acinares con necrosis celular única); glándula salival (hipertrofia acinar); articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); útero (atrofia); y ovarios (disminución del desarrollo folicular). Todos los hallazgos se produjeron en niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes.

Efectos adicionales observados en otros estudios: Prolongación del intervalo QTc, reducción de FEVI y atrofia tubular testicular, aumento de células mesangiales en el riñón, hemorragia en el tubo digestivo y la mucosa oral, e hipertrofia de las células hipofisarias anteriores. Se cree que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y 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

El potencial genotóxico de sunitinib se evaluó *in vitro* e *in vivo*. Sunitinib no fue mutagénico en las bacterias mediante la activación metabólica del hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidía (anomalías 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 rata *in vivo*. No se ha evaluado el potencial genotóxico del principal metabolito activo.

Carcinogenicidad

En un estudio de determinación de la dosis mediante sonda oral de 1 mes (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/día) con administración diaria continua en ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno con la dosis más alta (200 mg/kg/día) evaluada.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad mediante sonda oral de 6 meses (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día) con administración diaria en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, un aumento de la incidencia de hemangiosarcomas de fondo o hiperplasia de la mucosa gástrica con dosis de ≥ 25 mg/kg/día después de 1 o 6 meses de duración ($\geq 7,3$ veces el ABC en pacientes con la dosis diaria recomendada [DDR]).

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años (0, 0,33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días, seguido de períodos sin dosis de 7 días dio lugar a aumentos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula suprarrenal de ratas macho tratadas con 3 mg/kg/día tras >1 año de administración de la dosis ($\geq 7,8$ veces el ABC en pacientes tratados con la DDR). Se produjo carcinoma de las glándulas de Brunner en el duodeno con ≥ 1 mg/kg/día en mujeres y en 3 mg/kg/día en

varones, y la hiperplasia de la mucosa celular fue evidente en el estómago glandular con 3 mg/kg/día en varones, lo que ocurrió en $\geq 0,9$, 7,8, y 7,8 veces el ABC en pacientes tratados con la DRR, respectivamente. No está clara la relevancia para los seres humanos de los hallazgos neoplásicos observados en el ratón (rasH2 transgénicos) y estudios de carcinogenicidad en ratas con el tratamiento con sunitinib.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad masculina o femenina en estudios de toxicidad para la reproducción. Sin embargo, en estudios de toxicidad en dosis repetidas realizados en ratas y monos, se observaron efectos sobre la fertilidad femenina en forma de atresia folicular, degeneración de cuerpos lúteos, cambios endometriales en el útero y disminución del peso uterino y ovárico a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en ratas en forma de atrofia tubular de los testículos, reducción de los espermatozoides en los epidídimos, y depleción coloide en la próstata y las vesículas seminales con niveles de exposición plasmática 25 veces la exposición sistémica en los seres humanos.

En ratas, la mortalidad embrionofetal fue evidente en forma de reducciones significativas en el número de fetos vivos, aumento del número de reabsorciones, aumento de la pérdida después de la implantación, y pérdida completa de la camada en 8 de 28 hembras preñadas a niveles de exposición plasmática 5,5 veces la exposición sistémica en los seres humanos. En conejos, las reducciones en el peso uterino gravídicas y el número de fetos vivos se debieron a aumentos en el número de reabsorciones, aumentos en la pérdida posterior a la implantación y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas en los niveles de exposición plasmática de 3 veces la exposición sistémica en los seres humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis dió lugar a efectos en el desarrollo con ≥ 5 mg/kg/día que consistieron en un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas fetales, predominantemente caracterizadas como retraso de la osificación de vértebras torácicas/lumbares y se produjeron con niveles de exposición plasmática 5,5 veces la exposición sistémica en los seres humanos. En conejos, los efectos en el desarrollo consistieron en aumento de la incidencia de labio leporino con niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en la clínica, y labio leporino y fisura palatina con niveles de exposición plasmática 2,7 veces la exposición sistémica en los seres humanos.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas preñadas. Las ganancias de peso corporal materno se redujeron durante la gestación y la lactancia con ≥ 1 mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva materna con hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada $\geq 2,3$ veces el ABC en pacientes tratados con la DRR). Se observó reducción de los pesos corporales de la descendencia durante los períodos previos y posteriores al destete con 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad para el desarrollo con 1 mg/kg/día (exposición aproximada $\geq 0,9$ veces el ABC en pacientes tratados con la DRR).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Povidona (K-25)

Manitol (E421) (Ph. Eur.)

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio (Ph. Eur.) [vegetal]

Cubierta de las cápsulas

Gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión
Goma laca
Propilenglicol
Hidróxido de sodio
Povidona
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se embalan en:

Blíster de cloruro de polivinilo blanco (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)-aluminio:
28 cápsulas duras.
30 cápsulas duras.

Frasco de HDPE con tapones de PP que contienen 30 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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 nacional.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (planta baja),
Voorschoten 2252 TR
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

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