

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunitinib Bluepharma Indústria 12,5 mg cápsulas duras EFG

Sunitinib Bluepharma Indústria 25 mg cápsulas duras EFG

Sunitinib Bluepharma Indústria 37,5 mg cápsulas duras EFG

Sunitinib Bluepharma Indústria 50 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Cápsulas duras de 12,5 mg

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

#### Cápsulas duras de 25 mg

Cada cápsula contiene sunitinib hidrocloreuro, equivalente a 25 mg de sunitinib.

#### Cápsulas duras de 37,5 mg

Cada cápsula contiene sunitinib hidrocloreuro, equivalente a 37,5 mg de sunitinib.

#### Cápsulas duras de 50 mg

Cada cápsula contiene sunitinib hidrocloreuro, equivalente a 50 mg de sunitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

#### Cápsulas duras de 12,5 mg

Cápsula dura de gelatina, tamaño 4, con tapa y cuerpo color naranja sueco, con impresión radial en negro "SUN 12.5mg" en el cuerpo. Contiene un polvo naranja.

#### Cápsulas duras de 25 mg

Cápsula dura de gelatina, tamaño 3, con tapa naranja y cuerpo color naranja sueco, con impresión radial en negro "SUN 25mg" en el cuerpo. Contiene un polvo naranja.

#### Cápsulas duras de 37,5 mg

Cápsula dura de gelatina, tamaño 3, con tapa y cuerpo color marfil, con la impresión radial en negro "SUN 37.5mg" en el cuerpo. Contiene un polvo naranja.

#### Cápsulas duras de 50 mg

Cápsula dura de gelatina, tamaño 2, con tapón y cuerpo color naranja, con la impresión radial en negro "SUN 50mg" en el cuerpo. Contiene un polvo naranja.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

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

#### Carcinoma de células renales metastásico (CCRM)

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

#### Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

Para el GIST y el CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante 4 semanas consecutivas, seguidas de un período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

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

#### Ajustes de dosis

##### *Seguridad y tolerabilidad*

En el caso del GIST y CCRM, pueden aplicarse modificaciones de la dosis en tramos de 12,5 mg en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. La dosis diaria no debe superar los 75 mg ni disminuir por debajo de los 25 mg.

En el caso del pNET, pueden aplicarse modificaciones de la dosis en tramos de 12,5 mg en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. La dosis máxima administrada en el estudio de fase 3 de pNET fue de 50 mg diarios.

Puede ser necesario interrumpir la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo.

##### *Inhibidores/inductores del CYP3A4*

Debe evitarse la administración conjunta de sunitinib e inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día para GIST y CCRM o 62,5 mg al día para pNET) basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad.

Debe evitarse la administración conjunta de sunitinib e inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede ser necesario reducir la dosis de sunitinib a un mínimo de 37,5 mg diarios para el GIST y el CCRM, o 25 mg diarios para el pNET, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad.

Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inducción o inhibición del CYP3A4.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre alguna posología.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis inicial cuando se administre sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B en la escala de Child-Pugh). Sunitinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con dicha condición (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajustar la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Los ajustes posteriores de la dosis deben basarse en la seguridad y la tolerabilidad del individuo (ver sección 5.2).

### Forma de administración

Sunitinib Bluepharma Industria es de administración por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis habitual prescrita 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 del CYP3A4 porque puede disminuir la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

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

### Trastornos de la piel y los tejidos

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

Las reacciones mencionadas no fueron acumulativas, fueron comúnmente reversibles y generalmente no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversibles tras la interrupción de sunitinib. Se han reportado reacciones cutáneas graves, incluyendo casos de eritema multiforme (EM), casos sugestivos del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), de los cuales algunos fueron mortales. Si se presentan signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, una erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa), se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o NET, no se debe reiniciar el tratamiento.

En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción al tratamiento con sunitinib a una dosis más baja tras la resolución de la reacción; algunos de estos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos (ver sección 4.8).

### Hemorragia y sangrado tumoral

Los eventos hemorrágicos, que en algunos casos fueron mortales, que se reportaron en los estudios clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, han incluido hemorragias gastrointestinales, respiratorias, del tracto urinario y cerebrales (ver sección 4.8).

La evaluación rutinaria de los sangrados debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiéndose reportado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron episodios hemorrágicos. Algunos de los episodios de epistaxis fueron graves, pero raramente mortales.

Se han reportado episodios de hemorragia tumoral, a veces asociados a la necrosis tumoral; algunos de estos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede producirse de forma repentina y, en el caso de los tumores pulmonares, puede presentarse como una hemoptisis o hemorragia pulmonar grave y potencialmente mortal. En los ensayos clínicos se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos con resultado mortal, y se han reportado en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes tratados con sunitinib para el CCRM, el GIST y el cáncer de pulmón.

Sunitinib no está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de pulmón.

A los pacientes con tratamiento concomitante de anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuentos sanguíneos completos (plaquetas), factores de coagulación (TP/INR) y exploración física.

### Trastornos gastrointestinales

La diarrea, las náuseas/vómito, el dolor abdominal, la dispepsia y la estomatitis/dolor oral fueron las reacciones adversas gastrointestinales que se reportaron con mayor frecuencia; también se han reportado casos de esofagitis (ver sección 4.8).

El tratamiento de soporte para las reacciones gastrointestinales adversas que requieren tratamiento pueden incluir medicamentos con propiedades antieméticas, antidiarréicas o antiácidas.

Se han reportado complicaciones gastrointestinales graves, a veces mortales, incluida la perforación gastrointestinal, en pacientes con neoplasias intraabdominales tratados con sunitinib.

### Hipertensión

Se ha reportado hipertensión asociada con el sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe evaluar a los pacientes para poder detectar la hipertensión y controlarla 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 se haya controlado adecuadamente (ver sección 4.8).

### Trastornos hematológicos

Se ha reportado disminución de los recuentos absolutos de neutrófilos y disminución de los recuentos de plaquetas asociados con el sunitinib (ver sección 4.8). Los eventos mencionados no fueron acumulativos, fueron comúnmente reversibles y generalmente no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. En los estudios de fase 3, ninguno de estos eventos fue mortal, pero durante la vigilancia poscomercialización se han reportado eventos hematológicos raros mortales, como hemorragias asociadas a la trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

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

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

### Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con sunitinib se han notificado acontecimientos cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de lo normal, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales. Estos datos sugieren que el sunitinib aumenta el riesgo de miocardiopatía. No se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para la cardiomiopatía inducida por sunitinib, aparte del efecto específico del fármaco, en los pacientes tratados. Utilice el sunitinib con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos (ver sección 4.8).

Se excluyó de todos los estudios clínicos de sunitinib a los pacientes que presentaron eventos cardíacos en los 12 meses anteriores a la administración de sunitinib, como infarto al miocardio (incluida la angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas enfermedades concomitantes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el sunitinib.

Se aconseja a los médicos que sopesen este riesgo frente a los posibles beneficios del sunitinib. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de ICC durante el tratamiento con sunitinib, especialmente a los pacientes con factores de riesgo cardíaco y/o antecedentes de la enfermedad de las arterias coronarias. También debe considerarse la realización de evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté tomando sunitinib. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar una evaluación basal de la fracción de eyección.

Si se presentan manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda interrumpir el sunitinib. Se debe interrumpir la administración del sunitinib y/o disminuir la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección  $< 50\%$  y  $> 20\%$  por debajo del nivel basal.

#### Prolongación del intervalo QT

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

El sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que estén tomando antiarrítmicos o medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedades cardíacas relevantes preexistentes, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe limitarse debido al posible aumento de las concentraciones plasmáticas del sunitinib (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

#### Eventos de tromboembolismo venoso

Se notificaron eventos de tromboembolismo venoso relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8). Se han observado casos de embolismo pulmonar con resultado mortal en la vigilancia poscomercialización.

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de eventos tromboembólicos arteriales (TEA), a veces mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes fueron el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio y el infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados a la TEA, además de la enfermedad maligna subyacente y la edad  $\geq 65$  años, incluían la hipertensión, la diabetes mellitus y la previa enfermedad tromboembólica.

#### Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en pacientes con o sin hipertensión puede favorecer la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el sunitinib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o los antecedentes de aneurisma.

#### Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH), que a veces conduce a la insuficiencia renal o a un desenlace letal, debe considerarse en caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestación neurológica fluctuante, insuficiencia renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib debe interrumpirse en los pacientes que desarrollen MAT y se requiere un tratamiento rápido. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Disfunción tiroidea

Se recomienda realizar una analítica basal de la función tiroidea de todos los pacientes. A los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistentes se les debe tratar según la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, debe realizarse un control rutinario de la función tiroidea cada 3 meses. Además, se debe monitorizar minuciosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento; los pacientes que desarrollen

cualquier signo y/o síntoma que sugiera disfunción tiroidea deben someterse a pruebas de laboratorio de la función tiroidea, según se indique clínicamente.

A los pacientes que desarrollan disfunción tiroidea, se les debe tratar según la práctica médica habitual.

Se ha observado la aparición de hipotiroidismo tanto de forma temprana como tardía durante el 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 a quienes se les administró sunitinib. Los aumentos en las actividades de la lipasa fueron transitorios y generalmente no vinieron acompañadas de signos o síntomas de pancreatitis en sujetos con diversos tumores sólidos (ver sección 4.8).

Se han reportado casos de eventos pancreáticos graves, algunos con resultado mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, se debe suspender la administración de sunitinib a los pacientes y proporcionarles los cuidados complementarios adecuados.

#### Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos con un resultado mortal, en < 1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de la función hepática (transaminasa de alanina [ALT], transaminasa de aspartato [AST], niveles de bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según se indique clínicamente. Si se presentan signos o síntomas de insuficiencia hepática, se debe interrumpir la administración de sunitinib y proporcionar tratamiento de soporte adecuado (ver sección 4.8).

#### Función renal

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

Los factores de riesgo asociados a la insuficiencia/disfunción en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del RCC subyacente: edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, insuficiencia cardíaca, hipertensión, la sepsis, deshidratación/hipovolemia y la rabdomiólisis.

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

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar un análisis de orina basal y monitorizar a los pacientes para detectar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria.

Se debe suspender el tratamiento con sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.

#### Fístula

Si se produce la formación de una fístula, debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de sunitinib en pacientes con fístulas (ver sección 4.8).

#### Alteración de la cicatrización de heridas

Se han reportado casos de problemas en la cicatrización de heridas durante el tratamiento con sunitinib.

No se han realizado estudios clínicos formales sobre el efecto del sunitinib en la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib por razones de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica sobre el momento en que se debe reiniciar la terapia tras una intervención quirúrgica mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con sunitinib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

#### Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han reportado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos se reportaron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos intravenosos, ya sea de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Antes del tratamiento con sunitinib, debe considerarse un examen dental y un cuidado preventivo adecuado. En los pacientes que previamente han recibido o están recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse, en la medida de lo posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.8).

#### Hipersensibilidad/angioedema

Si se produce un angioedema debido a hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib y proporcionar la atención médica habitual (ver sección 4.8).

#### Convulsiones

En los estudios clínicos de sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han reportado convulsiones. A los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatibles con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), como hipertensión, cefalea, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental y pérdida visual, incluyendo la ceguera cortical, se les debe controlar con atención médica que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo (ver sección 4.8).

#### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En los ensayos clínicos se han observado raramente casos de SLT, algunos de ellos mortales, y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y la orina acidificada.

A estos pacientes se les debe monitorizar minuciosamente, se les debe tratar según las indicaciones clínicas y se ha de considerar la hidratación profiláctica.

#### Infecciones

Se han reportado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con resultado mortal. Se han reportado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluso en el perineo, a veces mortales (ver sección 4.8).

Se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib en los pacientes que desarrollen fascitis necrotizante y debe iniciarse rápidamente el tratamiento adecuado.

#### Hipoglucemia

Durante el tratamiento con sunitinib se han reportado disminuciones de la glucosa en la sangre, en algunos casos clínicamente sintomáticas y que han requerido hospitalización por pérdida de la conciencia. En caso



de hipoglucemia sintomática, se debe interrumpir temporalmente el uso de sunitinib. Se deben revisar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos para evaluar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.8).

#### Excipientes

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

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

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

#### Medicamentos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

##### *Efecto de los inhibidores del CYP3A4*

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

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

Por lo tanto, debe evitarse la combinación con inhibidores del CYP3A4, o debe considerarse la selección de un medicamento alternativo concomitante con un potencial nulo o mínimo de inhibición del CYP3A4.

Si esto no es posible, puede ser necesario reducir la dosis de Sunitinib a un mínimo de 37,5 mg diarios en el caso de GIST y CCRM o 25 mg diarios en el caso del pNET, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

##### *Efecto de los inhibidores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP)*

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre el sunitinib y los inhibidores de la BCRP y no se puede excluir 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 los inductores del CYP3A4*

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de sunitinib con el inductor del CYP3A4 rifampicina dio lugar a una reducción de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  del combinado [sunitinib + metabolito primario] del 23% y el 46%, respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden disminuir las concentraciones de sunitinib. Por lo tanto, debe evitarse la combinación con inductores del CYP3A4, o debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alternativo, con un potencial nulo o mínimo de inducción del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de sunitinib en incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día para GIST y CCRM o 62,5 mg al día para pNET), basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

### Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas que utilicen sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo o en las mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si Sunitinib se utiliza durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe informar acerca del peligro potencial para el feto.

### Lactancia

El sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Se desconoce si el sunitinib o su principal metabolito activo se excretan en la leche humana. Debido a que los principios activos se excretan habitualmente en la leche humana y a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras estén tomando Sunitinib.

### Fertilidad

En base a hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con sunitinib (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Sunitinib tiene una influencia mínima en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se les debe advertir a los pacientes que pueden experimentar mareos durante el tratamiento de sunitinib.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas al sunitinib, algunas de ellas mortales, incluyen insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, del tracto respiratorio, gastrointestinales, tumorales, del tracto urinario y cerebrales). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos de registro de RCC, GIST y pNET) incluyeron disminución del apetito, alteraciones del gusto, hipertensión, fatiga, trastornos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómito), decoloración de la piel y síndrome de eritrodismesia palmoplantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que continúa el tratamiento. Se puede desarrollar hipotiroidismo durante el tratamiento. Los trastornos hematológicos (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia) se encuentran entre las reacciones adversas más frecuentes a los medicamentos.

Los acontecimientos mortales distintos de los enumerados en la sección 4.4 anterior o en la sección 4.8 posterior que se consideraron posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron disfunción orgánica múltiple, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia suprarrenal, el neumotórax, shock y muerte súbita.

### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se mencionan las reacciones adversas reportadas en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de severidad (NCI-CTCAE).

También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

**TABLA 1. REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Infecciones virales <sup>a</sup> Infecciones respiratorias <sup>b,*</sup> Abscesos <sup>c,*</sup> Infecciones fúngicas <sup>d</sup> Infección en las vías urinarias Infecciones de la piel <sup>e</sup> Sepsis <sup>f,*</sup>	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas <sup>g</sup>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica <sup>h,*</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Angioedema	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito <sup>i</sup>	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Depresión			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos Dolor de cabeza Alteración del sentido del gusto <sup>j</sup>	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Ataque isquémico transitorio	Síndrome de encefalopatía posterior reversible*	
<b>Trastornos oculares</b>		Edema periorbital Edema de párpados Aumento del lagrimeo			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Isquemia miocárdica <sup>k,*</sup> Disminución de la fracción de eyección <sup>l</sup>	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto al	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	

			miocardio <sup>m,*</sup> Insuficiencia cardíaca* Miocardiopatía* Derrame pericárdico Prolongación del QT en electrocardiograma		
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo <sup>n</sup> Congestión nasal sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estomatitis <sup>o</sup> Dolor abdominal <sup>p</sup> Vómito Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis *Distensión abdominal Molestias abdominales Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración bucal Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor oral Boca seca Flatulencias Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal <sup>q,*</sup> Pancreatitis Fístula anal Colitis <sup>r</sup>		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática* Colecistitis <sup>s,*</sup> Función hepática anormal	Hepatitis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Decoloración de la piel <sup>t</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción <sup>u</sup> Cambios en el color del cabello Piel seca	Exfoliación de la piel Reacción de la piel <sup>v</sup> Eczema Ampolla Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación cutánea Lesión cutánea Hiperqueratosis Dermatitis		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

		Trastorno de las uñas <sup>w</sup>			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidad Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Insuficiencia renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia de las vías urinarias	Síndrome nefrótico	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Inflamación de la mucosa Fatiga <sup>x</sup> Edema <sup>y</sup> Pirexia	Dolor en el pecho Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Problemas de cicatrización		
<b>Exploraciones complementarias</b>		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Aumento de la lipasa Disminución del recuento de plaquetas Disminución de la hemoglobina Aumento de la amilasa <sup>z</sup> Aumento del aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión arterial Aumento del ácido úrico en sangre	Aumento de la creatina fosfocinasa en la sangre Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

\* Incluyendo eventos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

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

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

<sup>c</sup> Absceso, absceso del miembro, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

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

<sup>e</sup> Celulitis e infección de la piel.

<sup>f</sup> Sepsis y shock de sepsis.

<sup>g</sup> Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

<sup>h</sup> Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico.

<sup>i</sup> Disminución del apetito y anorexia

<sup>j</sup> Disgeusia, ageusia y alteración del sentido del gusto.

<sup>k</sup> Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria e isquemia miocárdica.

<sup>l</sup> Fracción de eyección reducida/anormal.

- <sup>m</sup> Infarto agudo al miocardio, infarto al miocardio e infarto silencioso al miocardio.
- <sup>n</sup> Dolor orofaríngeo y faringolaríngeo.
- <sup>o</sup> Estomatitis y estomatitis aftosa.
- <sup>p</sup> Dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- <sup>q</sup> Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
- <sup>r</sup> Colitis y colitis isquémica.
- <sup>s</sup> Colecistitis y colecistitis acalculosa.
- <sup>t</sup> Piel amarillenta, decoloración de la piel y trastorno de la pigmentación.
- <sup>u</sup> Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.
- <sup>v</sup> Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- <sup>w</sup> Trastornos y decoloración de las uñas.
- <sup>x</sup> Fatiga y astenia.
- <sup>y</sup> Edema facial, edema y edema periférico.
- <sup>z</sup> Amilasa y aumento de amilasa.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones e infestaciones*

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos con desenlace mortal. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluso en el perineo, a veces mortales (véase también la sección 4.4).

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Se reportó una disminución de los recuentos absolutos de neutrófilos de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y el 1,7% de los pacientes del estudio GIST de fase 3, en el 16% y el 1,6% de los pacientes del estudio de CCRM de fase 3, y en el 13% y el 2,4% de los pacientes del estudio pNET de fase 3. Se reportó una disminución del recuento de plaquetas con grado de severidad 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y el 0,4% de los pacientes del estudio de fase 3 sobre GIST, en el 8,2% y el 1,1% de los pacientes del estudio de fase 3 sobre CCRM, y en el 3,7% y el 1,2% de los pacientes del estudio de fase 3 sobre pNET (véase la sección 4.4).

En un estudio de fase 3 sobre GIST se reportó sangrado en el 18% de los pacientes que recibieron sunitinib, en comparación al 17% de los que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, el 39% tuvo eventos hemorrágicos en comparación al 11% de los pacientes que recibieron interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Diecisiete (4,5%) pacientes con sunitinib en comparación a 5 (1,7%) pacientes con IFN- $\alpha$  experimentaron eventos de sangrado de grado 3 o superior. De los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM refractario a las citocinas, el 26% experimentó sangrado. Se notificaron episodios de sangrado, excluyendo la epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio de fase 3 de pNET, en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo (véase la sección 4.4)

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

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema (ver sección 4.4).

#### *Trastornos endócrinos*

Se notificó hipotiroidismo como reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib en los 2 estudios de CCRM refractario a las citocinas; en 61 pacientes (16%) con sunitinib y en 3 pacientes (< 1%) del grupo de IFN- $\alpha$  en el estudio de CCRM sin tratamiento previo.

Además, se reportó elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en 4 pacientes con CCRM refractario a las citocinas (2%). En general, el 7% de la población de CCRM tenía evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento. Se observó hipotiroidismo adquirido en el 6,2% de los pacientes con GIST que recibieron sunitinib frente al 1% que recibieron placebo. En el estudio pNET de fase 3 se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) que recibió placebo.

La función tiroidea se monitorizó prospectivamente en 2 estudios en pacientes con cáncer de mama; Sunitinib no está aprobado para su uso en cáncer de mama. En un estudio, se reportó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes con el tratamiento estándar. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente con sunitinib y ningún paciente con el tratamiento estándar. No se notificó hipertiroidismo en ningún paciente tratado con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente que recibió el tratamiento estándar. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes con sunitinib y 2 (0,8%) pacientes con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes con sunitinib y en ninguno de los pacientes con capecitabina. Se reportó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes con sunitinib y en ningún paciente con capecitabina. Se notificó una disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes con sunitinib y en ningún paciente con capecitabina. Se notificó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente con capecitabina. Se reportó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente con sunitinib y ningún paciente con capecitabina. Todos los acontecimientos notificados relacionados con la tiroides fueron de grado 1-2 (véase la sección 4.4).

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Se informó de una mayor tasa de incidencia de eventos de hipoglucemia en pacientes con pNET en comparación con el CCRM y el GIST. No obstante, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en los estudios clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio (véase la sección 4.4).

#### *Trastornos del sistema nervioso*

En los estudios clínicos de sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han reportado pocos casos (< 1%), algunos de ellos mortales, de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis cerebral (ver sección 4.4).

#### *Trastornos cardíacos*

En los ensayos clínicos, se reportó disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $\geq 20\%$  y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, el 4% de los pacientes con CCRM refractario a las citocinas y el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. Estos descensos de la FEVI no parecen haber sido progresivos y a menudo mejoraron al continuar el tratamiento. En el estudio del CCRM sin tratamiento previo, el 27% de los pacientes en tratamiento con sunitinib y el 15% de los pacientes en tratamiento con IFN- $\alpha$  tenían un valor de FEVI inferior al límite inferior de la normalidad. A dos pacientes (< 1%) que recibieron tratamiento con sunitinib se les diagnosticó ICC.

En los pacientes con GIST se reportó "insuficiencia cardíaca", "insuficiencia cardíaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal de fase 3 sobre GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada brazo del estudio (es decir, las secciones de sunitinib y placebo). En un estudio de fase 2 en pacientes con CCRM refractario a las citocinas, el 0,9% de los pacientes experimentó un infarto mortal al miocardio relacionado con el tratamiento, y en el estudio de fase 3 en pacientes con CCRM sin tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN-  $\alpha$  y el 0% de los pacientes en el brazo de sunitinib experimentaron eventos cardíacos mortales. En el estudio de fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) al que se le administró sunitinib tuvo un fallo cardíaco mortal relacionado con el tratamiento.

### *Trastornos vasculares*

#### Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente en los ensayos clínicos. Se redujo la dosis de sunitinib o se suspendió temporalmente su administración en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. El sunitinib no se suspendió permanentemente en ninguno de estos pacientes. Se reportó hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica) en el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos. Se reportó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM sin tratamiento previo, en comparación con el 3,6% de los pacientes que recibieron IFN-  $\alpha$ . Se reportó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo con sunitinib y en < 1% de los pacientes con IFN-  $\alpha$ . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio de fase 3 sobre pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET que recibieron sunitinib y en el 3% de los que recibieron placebo.

#### Eventos de tromboembolismo venoso

Se notificaron eventos de tromboembolismo venoso relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en ensayos clínicos, incluyendo GIST y RCC.

En un estudio de fase 3 sobre GIST, 7 pacientes (3%) con sunitinib y ninguno con placebo, experimentaron eventos de tromboembolismo venoso; 5 de los 7 sufrieron una trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3 y los otros 2 fueron de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST interrumpieron el tratamiento tras el primer indicio de la TVP.

Trece pacientes (3%) que recibieron sunitinib en el estudio de fase 3 de CCRM sin tratamiento previo y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM refractario a las citocinas, reportaron eventos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes presentaron embolismo pulmonar; 1 fue de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 con grado 1, 2 con grado 2, 4 con grado 3 y 1 con grado 4. En el estudio del CCRM refractario a las citocinas, un paciente con embolismo pulmonar experimentó interrupción de la dosis.

En los pacientes con CCRM sin tratamiento previo, que recibieron IFN-  $\alpha$ , se reportaron 6 (2%) eventos de tromboembolismo venoso; 1 paciente (< 1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) tuvieron embolismo pulmonar, todas de grado 4.

Se reportaron eventos de tromboembolismo venosos en 1 paciente (1,2%) en el brazo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes en el brazo de placebo en el estudio de pNET de fase 3. Dos de estos pacientes con placebo tuvieron TVP, uno de grado 2 y otro de grado 3.



En los estudios de registro de GIST, CCRM y pNET no se reportaron casos con resultados mortales. Se han observado casos con resultado letal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolia pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios de fase 3. No se reportó ninguna embolia pulmonar en los pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio de fase 3. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos raros con resultado mortal.

A los pacientes, quienes presentaron un embolismo pulmonar en los 12 meses anteriores, se les excluyó de los estudios clínicos con sunitinib.

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

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

La pancreatitis se ha observado con poca frecuencia (< 1%) en pacientes que reciben sunitinib para GIST o CCRM. No se notificó pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio de pNET de fase 3 (véase la sección 4.4).

Se reportó una hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el estudio de fase 3 de GIST.

#### *Trastornos hepatobiliares*

Se han reportado disfunciones hepáticas que pueden incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se han registrado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversibles tras la interrupción del sunitinib (véase también la sección 4.4).

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

Se han reportado casos de miopatía y/o rabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. Se debe tratar a los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular según la práctica médica habitual (ver sección 4.4).

Se han reportado casos de formación de fístulas, a veces asociadas a la necrosis y a la regresión del tumor, en algunos casos con resultados fatales (véase la sección 4.4).

Se han reportado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib, la mayoría se produjeron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, particularmente, la exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un historial de enfermedad dental que requería procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4).

### *Exploraciones complementarias*

Los datos de los estudios no clínicos (*in vitro* e *in vivo*), a dosis superiores a la recomendada en humanos, indicaron que el sunitinib tiene el potencial de inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (por ejemplo, la prolongación del intervalo QT).

Se reportaron aumentos del intervalo QTc superiores a 500 msec en el 0,5%, y cambios respecto al valor inicial superiores a 60 msec en el 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. En aproximadamente el doble de las concentraciones terapéuticas, se ha demostrado que el sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido por Fridericia).

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

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

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

### Seguridad a largo plazo en CCRM

Se analizó la seguridad a largo plazo del sunitinib en pacientes con CCRM en 9 estudios clínicos completos realizados en los entornos de tratamiento de primera línea, refractarios al bevacizumab y refractarios a las citocinas en 5.739 pacientes, de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante  $\geq 2$  años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EAT) se produjeron inicialmente de los primeros 6 meses a 1 año y luego se mantuvieron estables o disminuyeron la frecuencia con el tiempo, a excepción del hipotiroidismo, que aumentó gradualmente, con nuevos casos durante el período de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no pareció estar asociado a nuevos tipos de (EAT).

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib se ha obtenido a partir de un estudio de fase 1 de escalado de dosis, un estudio de fase 2 abierto, un estudio de fase 1/2 de un solo brazo y de las publicaciones que se describen a continuación.

Se llevó a cabo un estudio de fase 1 de escalado de dosis de sunitinib oral en 35 pacientes, que incluían 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años), con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes en el estudio experimentaron reacciones adversas al fármaco; la mayoría de ellas fueron graves (grado de toxicidad  $\geq 3$ ) e incluyeron toxicidad cardíaca. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal (GI), la neutropenia, la fatiga y la elevación de la ALT. El riesgo de reacciones cardíacas adversas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos con previa exposición a la irradiación cardíaca o a la antraciclina en comparación con los pacientes pediátricos sin previa exposición. En estos pacientes pediátricos sin previa exposición a las antraciclinas o a irradiación cardíaca, se ha identificado la dosis máxima tolerada (DMT) (ver sección 5.1).

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

Se llevó a cabo un estudio de fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea en 3 (50,0%) pacientes, principalmente de grado 1 o 2 de gravedad. Cuatro de 6 pacientes (66,7%) experimentaron eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3, a cada uno y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). En este estudio no se reportaron eventos adversos graves ni reacciones adversas de grado 5. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Sunitinib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo. Si está indicado, la eliminación de la sustancia activa no absorbida puede lograrse mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos se asociaron a reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad conocido del sunitinib.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01XE04

#### Mecanismo de acción

El sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicadas en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión metastásica del cáncer. El sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor

de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), de los receptores del VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor del factor de células madre (KIT), de la tirosina quinasa-3 similar al FMS (FLT3), del receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y del receptor del factor neurotrófico derivado de las células gliales (RET). El metabolito primario presenta una potencia similar a la del sunitinib en ensayos bioquímicos y celulares.

### Eficacia y seguridad clínica

Se han estudiado la seguridad y eficacia clínicas del sunitinib en el tratamiento de pacientes con GIST resistentes a imatinib (es decir, aquellos que experimentaron una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o intolerantes a imatinib (es decir, aquellos que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que les impidió continuar con el tratamiento), en el tratamiento de pacientes con CCRM y en el tratamiento de pacientes con pNET no reseccable.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión del tumor (TTP) y en el aumento de la supervivencia en el GIST, en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en las tasas de respuesta objetiva (ORR) para el CCRM sin tratamiento previo y refractario a las citocinas, respectivamente, y en la SLP para el pNET.

### *Tumores del estroma gastrointestinal*

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

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

Se llevó a cabo un estudio de fase 3, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib en pacientes con GIST que no toleraban o habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (dosis máxima diaria media de 800 mg). En este estudio, se aleatorizaron a 312 pacientes (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el esquema 4/2 hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio por otro motivo (207 pacientes recibieron sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). El objetivo primario de la eficacia del estudio fue el TTP, definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión objetiva del tumor. Al momento del análisis intermedio preespecificado, la mediana del TTP con sunitinib era de 28,9 semanas (IC 95%: 21,3; 34,1), según la evaluación del investigador, y de 27,3 semanas (IC 95%: 16,0; 32,1), según la evaluación de la revisión independiente, y fue estadística y significativamente más largo que el TTP con placebo de 5,1 semanas (IC 95%: 4,4; 10,1) según la evaluación del investigador y 6,4 semanas (IC 95%: 4,4; 10,0) según la evaluación de la revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global (OS) fue estadísticamente favorable a sunitinib [riesgo relativo (HR, *Hazard Ratio*): 0,491; (95% IC: 0,290; 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de sunitinib.

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

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

Los análisis de los criterios de valoración primarios y secundarios en la fase abierta del estudio reafirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis intermedio, como se muestra en la Tabla 2:

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

Criterio de Valoración	Tratamiento doble ciego <sup>a</sup>				Tratamiento del grupo placebo cruzado <sup>b</sup>
	Mediana (IC 95%)		Índice de riesgo		
	Sunitinib	Placebo	(IC 95%)	Valor p	
<b>Primario</b>					
TTP (semanas)					
Intermedio	27,3 (16; 3,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Final	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Secundario</b>					
PFS (semanas) <sup>c</sup>					
Intermedio	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Final	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
RO (%) <sup>d</sup>					
Intermedio	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
SG (semanas) <sup>e</sup>					
Intermedio	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; ITT=intento de tratamiento; NA=no aplica; RO=tasa de respuesta objetiva; SG=sobrevida global; PFS=supervivencia libre de progresión; TTP=tiempo hasta la progresión del tumor.

<sup>a</sup> Los resultados del tratamiento doble ciego provienen de la población ITT y utilizan la medición del radiólogo central, según el caso.

<sup>b</sup> Resultados de eficacia en los 99 sujetos que pasaron de placebo al producto de referencia con sunitinib tras el desenmascaramiento. La línea base se restableció en el momento del cruce y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.

<sup>c</sup> Se han actualizado las cifras provisionales de PFS basándose en un nuevo cálculo de los datos originales.

<sup>d</sup> Los resultados de la RO se indican como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el IC 95%.

<sup>e</sup> No se logró 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 (IR: 0,876; IC 95%: 0,679; 1,129; p=0,306), en el brazo de sunitinib y en el de placebo respectivamente. En este análisis, el brazo de placebo incluyó aquellos pacientes aleatorizados a placebo que posteriormente recibieron sunitinib en el tratamiento abierto.

#### *Carcinoma de células renales metastásico no tratado previamente*

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

La duración mediana del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4–46,1) para el tratamiento con sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1–45,6) para el tratamiento con IFN-  $\alpha$ . Las reacciones adversas graves

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

El tratamiento con sunitinib se asoció a una mayor supervivencia en comparación con el IFN- $\alpha$ . La mediana de la SG fue de 114,6 semanas para el brazo de sunitinib (IC 95%: 100,1; 142,9) y 94,9 semanas para el brazo de IFN- $\alpha$  (IC 95%: 77,7; 117,0) con un hazard ratio de 0,821 (IC 95%: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$  por un rango no estratificado).

La SLP y la SG generales, observadas en la población ITT, determinadas por el laboratorio central de evaluación radiológica, se resumen en la Tabla 3.

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

<b>Resumen de la supervivencia libre de progresión</b>	<b>Sunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N = 375)</b>
Sujeto que no progresó o murió [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujeto observado que ha progresado o ha muerto [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
<b>SLP (semanas)</b>		
<b>Cuartil (IC 95%)</b>		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
<b>Análisis no estratificado</b>		
Índice de riesgo (sunitinib contra IFN- $\alpha$ )	0,5268	
IC 95% para el índice de riesgo	(0,4316; 0,6430)	
Valor $p^a$	< 0,0001	

<b>Resumen de supervivencia global</b>		
Sujeto del que no se sabe si ha fallecido [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujeto observado que ha fallecido [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
<b>SG (semanas)</b>		
<b>Cuartil (IC 95%)</b>		

25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Análisis no estratificado		
Índice de riesgo (sunitinib contra IFN- $\alpha$ )	0,8209	
IC 95% para el índice de riesgo	(0,6730; 1,0013)	
Valor p <sup>a</sup>	0,0510	

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; INF- $\alpha$ =interferón-alfa; ITT=intento de tratamiento; N=número de pacientes; NA=no aplica; SG=sobrevida global; PFS=supervivencia libre de progresión

<sup>a</sup>Una prueba de rango logarítmico de 2 lados.

### *Carcinoma de células renales metastásico resistente a citoquinas*

Se realizó un ensayo Fase 2 de sunitinib en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citoquinas con interleukina-2 o IFN- $\alpha$ . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib por vía oral, una vez al día durante un periodo de cuatro semanas consecutivas seguido por un periodo de 2 semanas de descanso, para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas (régimen 4/2). La variable principal de eficacia fue la ORR, en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

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

Un estudio confirmatorio, abierto, de un solo brazo y multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad del sunitinib se llevó a cabo en pacientes con CCRM refractario a la terapia previa con citocinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el esquema 4/2.

El objetivo primario de la eficacia de este estudio fue la ORR. Los criterios de valoración secundarios fueron el TTP, la duración de la respuesta (DR) y la SG.

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

### *Tumores neuroendócrinos pancreáticos*

Un estudio de apoyo de fase 2, abierto y multicéntrico, evaluó la eficacia y la seguridad de sunitinib 50 mg diarios como agente unico en esquema 4/2 en pacientes con pNET no resecable. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de células de los islotes pancreáticos, el objetivo primario de eficacia consistente en la tasa de respuesta fue del 17%.

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

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

El objetivo primario fue comparar la PFS en pacientes que recibieron sunitinib *versus* pacientes que recibieron placebo. Otros objetivos del ensayo fueron la OS, la ORR, los PRO y la seguridad.

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

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

El 66% de los pacientes con sunitinib recibieron un tratamiento sistémico previo, en comparación del 72% de los pacientes que recibieron placebo. Además, el 24% de los pacientes con sunitinib habían recibido análogos de la somatostatina en comparación con el 22% de los pacientes con placebo.

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

Se realizó un análisis de sensibilidad de la PFS, en el que la progresión se determinó según las medidas del tumor notificadas por parte del investigador, y donde los sujetos descartados por razones distintas a la de la finalización del estudio fueron considerados como eventos de PFS. Este análisis proporcionó una estimación conservadora del efecto del tratamiento de sunitinib y apoyó el análisis primario, demostrando un riesgo relativo del 0,507 (95% IC: 0,350; 0,733),  $p=0,000193$ . El ensayo pivotal en pNET finalizó de forma prematura según la recomendación del comité de monitorización independiente de medicamento (*drug monitoring committee*, DMC), y la variable de eficacia primaria estuvo basada en una evaluación del investigador, hechos ambos que pueden haber afectado a las estimaciones del efecto del tratamiento.

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

**Tabla 4- Resultados de eficacia de pNET del estudio de fase 3**

Parámetro de eficacia	Sunitinib (N=86)	Placebo (N=85)	Índice de riesgo (IC 95%)	Valor p
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (IC 95%)] por evaluación del investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (IC 95%)] según la evaluación de la respuesta tumoral derivada, basada en la aplicación de RECIST a 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 <sup>a</sup>
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (IC 95%)] mediante la revisión central independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Sobrevivida global [5 años de	38,6	29,1	0,730	0,0940 <sup>a</sup>



seguimiento] [mediana, meses (IC 95%)]	(25,6; 56,4)	(16,4; 36,8)	(0,504; 1,057)	
Tasa de respuesta objetiva [%; (IC 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

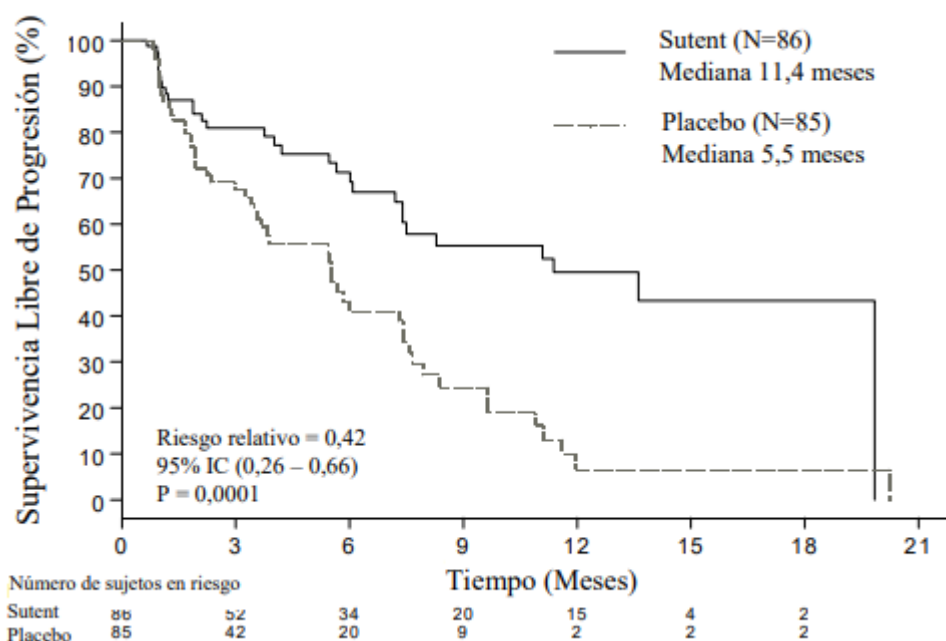
Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NA=no aplica; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos,

RECIST=criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

<sup>a</sup> Prueba de rango logarítmico no estratificada de 2 lados

<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher

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



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

Los datos de la SG no estaban maduros al momento del cierre del estudio [20,6 meses (IC 95%: 20,6; NR) para el brazo de sunitinib en comparación con NR (IC 95%: 15,5; NR) para el brazo de placebo, índice de riesgo: 0,409 (IC 95%: 0,187; 0,894), valor p=0,0204]. Hubo 9 muertes en el brazo de sunitinib y 21 muertes en el brazo de placebo.

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

Los resultados del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) mostraron que la calidad de vida global relacionada con la salud y con las 5 escalas funcionales (físico, rol, cognitivo, emocional y social) se mantuvo en los pacientes

en tratamiento con sunitinib en comparación con el grupo placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

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

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

La mediana de la PFS evaluada por el investigador fue de 13,2 meses tanto para la población en general (IC del 95%: 10,9; 16,7) como para el subgrupo de pacientes 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 realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad), con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral en el momento de la inclusión. Se comprobó cardiotoxicidad limitante de la dosis en la primera parte del estudio, por lo que se modificó para excluir a los pacientes que habían sido tratados previamente con terapias potencialmente cardiopélicas (como las antraciclinas) o radiación cardiaca. En la segunda parte del estudio, que incluía pacientes con tratamiento oncológico previo, pero sin factores de riesgo para la cardiotoxicidad, sunitinib fue generalmente tolerado y clínicamente manejable con dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> al día (DMT) en el régimen 4/2. Ninguno de los pacientes consiguió una respuesta completa o parcial. Se comprobó enfermedad estable en 6 pacientes (17%). Se incluyó un paciente con GIST con un nivel de dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> que no mostró indicios de mejora. Las reacciones adversas observadas fueron en general similares a las observadas en adultos (ver sección 4.8).

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con GAG o ependimoma. El estudio se cerró en el momento del análisis intermedio planificado debido a la falta de control de la enfermedad. La mediana de la PFS fue de 2,3 meses en el grupo de GAG y de 2,7 meses en el grupo de ependimoma. La mediana de la OS fue de 5,1 meses en el grupo de GAG y de 12,3 meses en el grupo de ependimoma. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) notificados en los pacientes de ambos grupos combinados fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 pacientes [20,7%]) y hemorragia intracraneal (3 pacientes [10,3%]) (ver sección 4).

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

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto de referencia con sunitinib en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excluyendo neuroblastoma, neuroglioblastoma, feocromocitoma) (ver sección 4.2).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la PK del sunitinib en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos. La PK fue similar en todas las poblaciones de pacientes con tumores sólidos y en voluntarios sanos.

En los rangos de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la  $C_{máx}$  aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la continua administración diaria, el sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su principal metabolito activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones en estado estable de sunitinib y su principal metabolito activo se alcanzan en un plazo de 10 a 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son de 62,9-101 ng/mL, que son las concentraciones diana calculadas a partir de los datos preclínicos para inhibir la fosforilación del receptor *in vitro* y dar lugar a una reducción de la estasis/crecimiento del tumor *in vivo*. El metabolito activo primario comprende entre el 23% y el 37% de la exposición total. No se observan cambios significativos en la PK de sunitinib o del metabolito activo primario con la continua administración diaria o con ciclos repetidos en los esquemas de dosificación probados.

### Absorción

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

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del sunitinib.

### Distribución

*In vitro*, la unión del sunitinib y de su principal metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (Vd) del sunitinib fue elevado, 2.230 L, lo que indica su distribución en los tejidos.

### Interacciones metabólicas

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

### Biotransformación

El sunitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4, la isoforma del CYP que produce su metabolito activo primario, el desetil sunitinib, que luego es metabolizado por la misma isoenzima.

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

### Eliminación

La excreción es principalmente por las heces (61%), con eliminación renal del principio activo inalterado y metabolitos que representan el 16% de la dosis administrada. El sunitinib y su metabolito activo primario fueron los principales compuestos identificados en el plasma, la orina y las heces, representando el 91,5%, el 86,4% y el 73,8% de la radioactividad en las muestras agrupadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general no se encontraron 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 del sunitinib y de su metabolito activo primario desetil son de aproximadamente 40-60 horas y 80-110 horas, respectivamente.

### Coadministración con medicamentos que son inhibidores de la BCRP

*In vitro*, el sunitinib es un sustrato del transportador de salida de la BCRP. En el estudio A6181038 la coadministración de gefitinib, un inhibidor de la BCRP, no produjo un efecto clínicamente relevante en la  $C_{máx}$  y AUC del sunitinib o del fármaco total (sunitinib + metabolito) (ver sección 4.5). Este estudio fue un estudio multicéntrico, abierto, de fase 1/2 que examinó la seguridad/tolerabilidad, la dosis máxima tolerada y la actividad antitumoral de sunitinib en combinación con gefitinib en sujetos con CCRM. Como objetivo secundario del estudio se evaluó la PK de gefitinib (250 mg diarios) y sunitinib (37,5 mg [cohorte 1, n=4] o 50 mg [cohorte 2, n=7] diarios en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso) cuando se administran conjuntamente. Los cambios en los parámetros PK del sunitinib no tuvieron importancia clínica ni tampoco interacción entre medicamentos; sin embargo, teniendo en cuenta el número relativamente bajo de los sujetos (es decir, N=7+4) y la variabilidad moderadamente grande entre los pacientes en los parámetros de farmacocinética, hay que tener cuidado al interpretar los resultados PK de la interacción fármaco- fármacos de este estudio.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

El sunitinib y su metabolito primario se metabolizan principalmente por 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 sujetos con función hepática normal. El 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  $> 2,5 \times$  ULN (límite superior normal) o  $> 5,0 \times$  ULN si se debe a una metástasis hepática.

#### *Insuficiencia renal*

Los análisis PK poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no se vio afectado por aclaramiento de creatinina (CLcr) dentro del rango evaluado (42-347 ml/min). Las exposiciones sistémicas después de una dosis única de sunitinib fueron similares en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min) en comparación con sujetos con función renal normal (CLcr > 80 mL/min). Aunque el sunitinib y su metabolito primario no se eliminaron a través de la hemodiálisis en sujetos con ERT, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores para sunitinib y en un 31% para su metabolito primario en comparación con los sujetos con función renal normal.

#### *Peso, estado de salud*

Los análisis PK poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ajustar la dosis inicial en función del peso o a la escala del estado de salud ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

#### *Género*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad en ratas y monos con dosis repetidas de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales de órganos diana en el tracto gastrointestinal (emesis 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 linfocítica del timo, el bazo y los ganglios linfáticos); páncreas exocrino (degranulación de las células acinares con necrosis unicelular); 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 a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Los efectos adicionales observados en otros estudios incluyeron: prolongación del intervalo QTc, reducción de la FEVI y atrofia tubular testicular, aumento de las células mesangiales en el riñón, hemorragia en el tracto gastrointestinal y la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se cree que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento ósea (engrosamiento fisiológico o displasia del cartílago) están relacionados con la acción farmacológica del sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

### Genotoxicidad

El potencial genotóxico del sunitinib se evaluó *in vitro* e *in vivo*. El sunitinib no fue mutagénico en bacterias utilizando la activación metabólica proporcionada por el hígado de rata. El sunitinib no indujo anomalías cromosómicas estructurales en células de linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidía (anomalías cromosómicas numéricas) en linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. El sunitinib no fue clastogénico en la médula ósea de rata *in vivo*. No se evaluó el potencial genotóxico del principal metabolito activo.

### Carcinogenicidad

En un estudio de búsqueda de rango de dosis con alimentación forzada oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75 o 200 mg/kg/día) con dosis diarias continuas en ratones transgénicos rasH2, se observó carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno a la dosis más alta (200 mg/kg/día) probada.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación forzada oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día) en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, un aumento de la incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día tras 1 o 6 meses de duración ( $\geq 7,3$  veces el AUC en los pacientes a los que se administró la dosis diaria recomendada [DDR]).

En un estudio con duración de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas de (0, 0,33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguidos de periodos sin dosis de 7 días dio lugar a aumentos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula suprarrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día después de más de 1 año de dosificación ( $\geq 7,8$  veces el AUC que en los pacientes a los que se les administró la DDR). El carcinoma de las glándulas de Brunner se produjo en el duodeno a  $\geq 1$  mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos; la hiperplasia de células mucosas fue evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, que se produjo a  $\geq 0,9$ , 7,8 y 7,8 veces en el AUC de los pacientes a los que se administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad en ratones (transgénicos de rasH2) y ratas con el tratamiento de sunitinib.

### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En los estudios de toxicidad reproductiva no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina. Sin embargo, en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y monos, se observaron los efectos sobre la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración de los cuerpos lúteos, cambios endometriales en el útero, y disminución del peso del útero y de los ovarios a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes.

Se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en la rata en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de los espermatozoides en los epidídimos y disminución coloidal en la próstata y las vesículas seminales en niveles de exposición plasmática 25 veces la exposición sistémica en humanos.

En las ratas, la mortalidad embrio-fetal se manifestó en forma de reducciones significativas del número de fetos vivos, aumento del número de reabsorciones, aumento de la pérdida postimplantación y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras gestantes con niveles de exposición plasmática 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, las reducciones en el peso del útero grávido y en el número de fetos vivos se debieron a aumentos en el número de reabsorciones, aumentos en las pérdidas postimplantación y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras gestantes a niveles de exposición plasmática 3 veces la exposición sistémica en humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a  $\geq 5$  mg/kg/día, consistentes en un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas fetales, caracterizadas predominantemente por un retraso en la osificación de las vértebras torácicas/lumbares, y se produjo a niveles de exposición plasmática 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En los conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en un aumento de la incidencia de labio leporino a niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en la clínica, y de labio leporino y paladar hendido a niveles de exposición plasmática 2,7 veces la exposición sistémica en humanos.

Se evaluó el sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/día) en un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas gestantes. Se redujeron las ganancias de peso corporal de las madres durante la gestación y la lactancia a  $\geq 1$  mg/kg/día pero no se observó toxicidad materna reproductiva hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 2,3$  veces el AUC en los pacientes a los que se les administró la DDR). Se observó reducción del peso corporal de las crías durante los periodos predestete y postdestete con 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo con 1 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 0,9$  veces el AUC en pacientes a los que se les administró la DDR).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### *Contenido de la cápsula*

Manitol

Croscarmelosa sódica

Povidona (K-25)

Estearato de magnesio

#### Cápsula dura de 12,5 mg

#### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

#### *Tinta de impresión*

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Solución de amoníaco concentrado

Hidróxido de potasio

#### Cápsula dura de 25 mg

##### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

##### *Tinta de impresión*

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Solución de amoníaco concentrado

Hidróxido de potasio

#### Cápsula dura de 37,5 mg

##### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

##### *Tinta de impresión*

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Solución de amoníaco concentrado

Hidróxido de potasio

#### Cápsula dura de 50 mg

##### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

##### *Tinta de impresión*

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Solución de amoníaco concentrado

Hidróxido de potasio

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

Tres años.



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

Este medicamento no requiere ninguna condición especial para su conservación.

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

Las cápsulas duras del medicamento Sunitinib Bluepharma Indústria de 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg y 50 mg, vienen envasadas en las siguientes presentaciones:

- Blíster de PVC-PVAC (PVC/PCTFE)/Aluminio con 30 cápsulas duras
- Blíster de PVC-PVDC/Aluminio (exclusivo para dosis de 50 mg) con 30 cápsulas duras
- Frascos de HDPE con 30 cápsulas duras

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No se requieren medidas especiales.

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.  
S. Martinho do Bispo  
3045-016 Coimbra  
Portugal

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

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

Abril 2022

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

11/2021

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