

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 12,5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s): 80,0 mg de manitol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con “Pfizer” impreso en tinta blanca en la tapa y “STN 12,5 mg” en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecales y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia.

SUTENT está indicado para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) después del fracaso al tratamiento con interferón alfa o interleukina-2.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral y el aumento de la supervivencia en GIST y en las tasas de respuesta objetiva para CCRM (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST.

La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas.

Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg.

La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) en base a la monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, deben evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles.

Uso en ancianos: Aproximadamente un 25% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o años de edad o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Insuficiencia Hepática: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia Renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 5.2).

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5).

Piel y tejidos

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir la sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o prurito ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes.

Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Acontecimientos gastrointestinales

Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos.

Los cuidados de apoyo para los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren un tratamiento pueden incluir medicación con medicamentos antieméticos o antidiarreicos.

Hemorragia

La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2 % de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) (Cáncer no microcítico de pulmón) se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC (Cáncer no microcítico de pulmón). La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico.

La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave.

Tracto gastrointestinal

Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluida perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT.

Hipertensión

Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave que no consiguen ser controlados con intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

Hematología

Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de gravedad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de gravedad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.

Cardiovascular

Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM (Cáncer de células renales metastático) y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de ‘insuficiencia cardíaca’, ‘insuficiencia cardíaca congestiva’ o ‘insuficiencia ventricular izquierda’ se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina Kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara.

Fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT los pacientes que presentaban acontecimientos cardíacos dentro de las 12 semanas previas a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluido angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mientras el paciente

esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT deber interrumpirse y/o reducirse 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 estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a dos veces las concentraciones terapéuticas aproximadamente, SUTENT ha prolongado el intervalo QTcF (Corrección de Friederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) y en ningún paciente se produjo arritmia cardiaca. La relevancia clínica de estos efectos observados no está clara y dependerán de los factores de riesgo y las susceptibilidades presentes en cada paciente individual. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historia conocida de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y ser reducida la dosis de SUTENT (ver Sección 4.5).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En cuatro pacientes (2%) en los dos estudios de CCRM se notificaron acontecimientos tromboembólicos; dos pacientes con embolismo pulmonar (ambos grado 4) y dos pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) (ambos grado 3). Se interrumpió la dosis en uno de estos casos. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el estudio pivotal de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron TVP de grado 3 y dos fueron grado 1 o 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP

Embolismo Pulmonar

Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; No obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento.

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos estudios de CCRM. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%). En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo emergente con el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido emergente con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo.

En los pacientes con síntomas sugerentes de hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de función tiroidea y ser tratados de acuerdo con los estándares de la práctica médica.

Función Pancreática

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se manifestaron con signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Se observó pancreatitis en el 0,4% de los pacientes con tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deberán tener el seguimiento médico adecuado.

Convulsiones

En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes con evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatible con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental

alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical deben ser controlados recibiendo atención médica incluyendo el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; Tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

*Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

La administración concomitante del malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, resultó en un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis del malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, **ritonavir**, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de **pomelo**) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Debe evitarse la combinación con otros inhibidores y debe considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

*Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, resultó en una disminución del 56% y del 78% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis en voluntarios sanos.

La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocido como la Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Debe evitarse la combinación con inductores o considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial de inducir al CYP3A4. Si esto no es posible, se puede necesitar un incremento de la dosis de SUTENT (hasta 75 mg al día), basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Para mantener las concentraciones diana de sunitinib, debe considerarse la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática (ver sección 4.2).

Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección 4.4). En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden monitorizarse periódicamente el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con SUTENT.

En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT (ver sección 5.3)

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su metabolito activo primario se excreta en la leche humana. Puesto que los fármacos con frecuencia se excretan en la leche

humana y debido al potencial de producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras toman SUTENT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe avisar a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan mareos durante el tratamiento con SUTENT.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos de gravedad máxima de Grado 3 más frecuentes relacionados con el tratamiento, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso de gravedad máxima de Grado 4 más frecuente relacionado con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de gravedad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1.000 a <1/100), rara (>1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Reacciones Adversas en los estudios de GIST

<i>Sistema Corporal</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	frecuente	Neutropenia	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Anorexia	44 (7.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema linfático	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náusea	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)

<i>Sistema Corporal</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción***	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Cambio de la coloración del pelo	22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

*** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Reacciones Adversas en los estudios de MRCC

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	Frecuente	Anaemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Incremento del lacrimo	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	21 (12.4)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	Frecuente	Fracción de eyección anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de apoyo. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir por emesis o lavado gástrico

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Inhibidor de tirosina kinasa proteica, Código ATC: L001XE04

El malato de sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF_{IR}), y del receptor de factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). El análisis primario de los metabolitos muestra una potencia similar comparado con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínica de SUTENT en el tratamiento de pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron resistentes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del tratamiento) y en el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de las células renales (MRCC) después del fracaso de la terapia basada en citocinas.

La eficacia está basada en el tiempo hasta la progresión tumoral y en un incremento de la supervivencia en GIST y en tasas de respuesta objetiva para CCRM.

Tumores del Estroma Gastrointestinal

Se realizó un estudio inicial abierto de dosis progresivas escalonadas en pacientes con GIST después del fracaso a imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg) debido a resistencia o a intolerancia. Noventa y siete pacientes fueron incluidos con varias dosis y programas; 55 pacientes recibieron 50 mg en el programa de tratamiento recomendada de 4 semanas con tratamiento y 2 semanas de descanso (“programa 4/2”). En este estudio el Tiempo medio hasta la Progresión (TTP) fue de 34,0 semanas (95% CI = 22,0 – 46,0 semanas).

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3 de SUTENT en pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de SUTENT o placebo, por vía oral una vez al día en el Programa 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron SUTENT y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TTP, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. El TTP medio en el brazo de SUTENT fue de 28,9 semanas (95% CI = 21,3-34,1 semanas) y fue estadística y significativamente más largo que el TTP de 5,1 semanas (95% CI = 4,4-10,1 semanas) del brazo placebo. La diferencia en la supervivencia global fue estadísticamente favorable a SUTENT [riesgo relativo: 0,491 95%(C.I. 0,290- 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de SUTENT. El porcentaje de fallecimientos fue del 14% para SUTENT frente al 25% para placebo. No se había alcanzado la supervivencia global media en ninguno de los brazos de tratamiento en el momento del análisis.

Cáncer de Células Renales Metastático Refractario a Citocinas (CCRM)

Se realizó un estudio Fase 2 de SUTENT en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citocinas con interleukina-2 o interferón- α . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de SUTENT 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 (programa 4/2). La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la tasa de respuesta objetiva fue del 36,5% (95% C.I. 24,7% - 49,6%) y el tiempo medio hasta la progresión (TTP) fue de 37,7 semanas (95% C.I. 24,0 - 46,4 semanas).

Se realizó un estudio confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de SUTENT en pacientes con CCRM refractarios a la terapia previa basada en citocinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de SUTENT en el programa 4/2.

La variable principal de eficacia de este estudio fue la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR). Las variables secundarias incluyeron TTP, duración de respuesta (DR) y supervivencia global (OS). En este estudio la ORR fue del 38% (95% C.I. 26,8% - 47,5%). La DR y OS medias no se habían alcanzado todavía.

Este medicamento ha sido autorizado bajo el estatus de “aprobación condicional”. Esto implica que se debe aportar evidencia adicional sobre este medicamento, en particular sobre el efecto de SUTENT con respecto a la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCRM. Se está llevando a cabo un estudio a este respecto. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información sobre el producto y se actualizará la ficha técnica consecuentemente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de sunitinib y del malato de sunitinib en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos.

Absorción

Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) después de administrar la dosis.

Distribución

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

Metabolismo

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del CYP que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 Y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su metabolito activo principal inhiban el metabolismo, en alguna magnitud clínicamente relevante, de los medicamentos que se metabolizan mediante estas enzimas. Estudios *in vitro* indican que SUTENT ni induce ni inhibe las enzimas principales del CYP, incluido el CYP3A4.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, el enzima citocromo P450, que produce su metabolito activo principal, el cual es metabolizado aun más por el CYP3A4.

La administración concomitante de SUTENT con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina, resultó en una reducción de aproximadamente el 56% y el 78% de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de sunitinib respectivamente, después de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inductores de la familia CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib.

Eliminación

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del fármaco y sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales relacionados con el fármaco que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se

identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/hra.

Fallo orgánico

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los estudios excluían los pacientes con ALT o AST > 2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o, si debido a alguna enfermedad subyacente > 5,0 x ULN.

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Los Estudios excluían los pacientes con unos niveles de creatinina sérica > 2,0 x ULN. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina dentro del rango evaluado (42-347 ml/ min.).

Farmacocinética Plasmática

Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su metabolito desetil activo principal son de aproximadamente 40 - 60 horas, y 80 - 110 horas, respectivamente. En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo (AUC) y la C_{max} incrementan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3- a 4-veces y su metabolito principal se acumula de 7- a 10-veces. Las concentraciones de sunitinib y de su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan en los 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 en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación de receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regimenes de dosis probados. La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos probadas y en los voluntarios sanos.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala ECOG.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos), la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas), el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, del bazo y del nódulo linfático), el páncreas exocrino (desgranulación de la célula acinar con necrosis de célula única), las glándulas salivares (hipertrofia acinar), la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento), el útero (atrofia), los ovarios (desarrollo folicular disminuido), la hipertrofia pituitaria y los testículos (atrofia tubular). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluido prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipertrofia de la pituitaria, y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto GI y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la pituitaria anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartilago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

Se valoró el potencial genotóxico de sunitinib *in vitro* e *in vivo*. Sunitinib no fue mutagénico en bacteria utilizando la activación metabólica por hígado de ratas. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidia (aberraciones cromosómicas numéricas) en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en

presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en médula ósea de ratas *in vivo*. No se evaluó el potencial de toxicidad genética del metabolito activo principal.

Carcinogenicidad

No se han realizado los estudios de carcinogenicidad con malato de sunitinib.

Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 18 veces por encima de los observados en clínica.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de resorciones, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces más altos que las observadas en clínica. En conejos, reducciones del peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos fueron debidos a un aumento en el número de resorciones, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces por encima de los observados en clínica.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 6 veces superior a los observados en clínica. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces por encima de los observados en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Manitol
Croscarmelosa de sodio
Povidona
Estearato de magnesio

Cubierta de la Cápsula

Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de imprenta.

Shellac
Propilenglicol,
Hidróxido de sodio
Povidona
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de polietileno de Alta Densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

Fecha de la primera autorización:
Fecha de la próxima revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 25,0 mg de sunitinib..

Excipiente(s): 39,663 mg de manitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con “Pfizer” impreso en tinta blanca en la tapa y “STN 25 mg” en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecales y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia.

SUTENT está indicado para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) después del fracaso al tratamiento con interferón alfa o interleukina-2.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral y el aumento de la supervivencia en GIST y en las tasas de respuesta objetiva para CCRM (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST.

La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas.

Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg.

La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) en base a la monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, deben evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles.

Uso en ancianos: Aproximadamente un 25% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o años de edad o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Insuficiencia Hepática: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia Renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 5.2).

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5).

Piel y tejidos

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir la sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o prurito ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes.

Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Acontecimientos gastrointestinales

Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos.

Los cuidados de apoyo para los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren un tratamiento pueden incluir medicación con medicamentos antieméticos o antidiarreicos.

Hemorragia

La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2 % de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) (Cáncer no microcítico de pulmón) se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC (Cáncer no microcítico de pulmón). La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico.

La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave.

Tracto gastrointestinal

Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluida perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT.

Hipertensión

Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave que no consiguen ser controlados con intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

Hematología

Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de gravedad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de gravedad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.

Cardiovascular

Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM (Cáncer de células renales metastático) y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de ‘insuficiencia cardíaca’, ‘insuficiencia cardíaca congestiva’ o ‘insuficiencia ventricular izquierda’ se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina Kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara.

Fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT los pacientes que presentaban acontecimientos cardíacos dentro de las 12 semanas previas a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluido angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mientras el paciente

esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT deber interrumpirse y/o reducirse 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 estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a dos veces las concentraciones terapéuticas aproximadamente, SUTENT ha prolongado el intervalo QTcF (Corrección de Friederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) y en ningún paciente se produjo arritmia cardiaca. La relevancia clínica de estos efectos observados no está clara y dependerán de los factores de riesgo y las susceptibilidades presentes en cada paciente individual. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historia conocida de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y ser reducida la dosis de SUTENT (ver Sección 4.5).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En cuatro pacientes (2%) en los dos estudios de CCRM se notificaron acontecimientos tromboembólicos; dos pacientes con embolismo pulmonar (ambos grado 4) y dos pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) (ambos grado 3). Se interrumpió la dosis en uno de estos casos. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el estudio pivotal de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron TVP de grado 3 y dos fueron grado 1 o 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP

Embolismo Pulmonar

Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; No obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento.

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos estudios de CCRM. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%). En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo emergente con el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido emergente con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo.

En los pacientes con síntomas sugerentes de hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de función tiroidea y ser tratados de acuerdo con los estándares de la práctica médica.

Función Pancreática

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se manifestaron con signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Se observó pancreatitis en el 0,4% de los pacientes con tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deberán tener el seguimiento médico adecuado.

Convulsiones

En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes con evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatible con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental

alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical deben ser controlados recibiendo atención médica incluyendo el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; Tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

*Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

La administración concomitante del malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, resultó en un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis del malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, **ritonavir**, itraconazol, eritromicina, clarithromicina, zumo de **pomelo**) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Debe evitarse la combinación con otros inhibidores y debe considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

*Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, resultó en una disminución del 56% y del 78% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis en voluntarios sanos.

La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocido como la Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Debe evitarse la combinación con inductores o considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial de inducir al CYP3A4. Si esto no es posible, se puede necesitar un incremento de la dosis de SUTENT (hasta 75 mg al día), basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Para mantener las concentraciones diana de sunitinib, debe considerarse la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática (ver sección 4.2).

Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección 4.4). En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden monitorizarse periódicamente el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con SUTENT.

En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT (ver sección 5.3)

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su metabolito activo primario se excreta en la leche humana. Puesto que los fármacos con frecuencia se excretan en la leche

humana y debido al potencial de producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras toman SUTENT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe avisar a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan mareos durante el tratamiento con SUTENT.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos de gravedad máxima de Grado 3 más frecuentes relacionados con el tratamiento, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso de gravedad máxima de Grado 4 más frecuente relacionado con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de gravedad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1.000 a <1/100), rara (>1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Reacciones Adversas en los estudios de GIST

<i>Sistema Corporal</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	frecuente	Neutropenia	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Anorexia	44 (7.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema linfático	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náusea	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)

<i>Sistema Corporal</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción***	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Cambio de la coloración del pelo	22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

*** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Reacciones Adversas en los estudios de MRCC

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	Frecuente	Anaemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Incremento del lacrimo	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muy frecuente	Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	21 (12.4)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	Frecuente	Fracción de eyección anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de apoyo. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir por emesis o lavado gástrico

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.2 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Inhibidor de tirosina kinasa proteica, Código ATC: L001XE04

El malato de sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se

identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF_{IR}), y del receptor de factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). El análisis primario de los metabolitos muestra una potencia similar comparado con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínica de SUTENT en el tratamiento de pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron resistentes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del tratamiento) y en el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de las células renales (MRCC) después del fracaso de la terapia basada en citocinas.

La eficacia está basada en el tiempo hasta la progresión tumoral y en un incremento de la supervivencia en GIST y en tasas de respuesta objetiva para CCRM.

Tumores del Estroma Gastrointestinal

Se realizó un estudio inicial abierto de dosis progresivas escalonadas en pacientes con GIST después del fracaso a imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg) debido a resistencia o a intolerancia. Noventa y siete pacientes fueron incluidos con varias dosis y programas; 55 pacientes recibieron 50 mg en el programa de tratamiento recomendada de 4 semanas con tratamiento y 2 semanas de descanso (“programa 4/2”). En este estudio el Tiempo medio hasta la Progresión (TTP) fue de 34,0 semanas (95% CI = 22,0 – 46,0 semanas).

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3 de SUTENT en pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de SUTENT o placebo, por vía oral una vez al día en el Programa 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron SUTENT y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TTP, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. El TTP medio en el brazo de SUTENT fue de 28,9 semanas (95% CI = 21,3-34,1 semanas) y fue estadística y significativamente más largo que el TTP de 5,1 semanas (95% CI = 4,4-10,1 semanas) del brazo placebo. La diferencia en la supervivencia global fue estadísticamente favorable a SUTENT [riesgo relativo: 0,491 95%(C.I. 0,290- 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de SUTENT. El porcentaje de fallecimientos fue del 14% para SUTENT frente al 25% para placebo. No se había alcanzado la supervivencia global media en ninguno de los brazos de tratamiento en el momento del análisis.

Cáncer de Células Renales Metastático Refractario a Citocinas (CCRM)

Se realizó un estudio Fase 2 de SUTENT en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citocinas con interleukina-2 o interferón- α . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de SUTENT 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 (programa 4/2). La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la tasa de respuesta objetiva fue del 36,5% (95% C.I. 24,7% - 49,6%) y el tiempo medio hasta la progresión (TTP) fue de 37,7 semanas (95% C.I 24,0 – 46,4 semanas).

Se realizó un estudio confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de SUTENT en pacientes con CCRM refractarios a la terapia previa basada en citocinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de SUTENT en el programa 4/2.

La variable principal de eficacia de este estudio fue la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR). Las variables secundarias incluyeron TTP, duración de respuesta (DR) y supervivencia global (OS). En este estudio la ORR fue del 38% (95% C.I. 26,8% - 47,5%). La DR y OS medias no se habían alcanzado todavía.

Este medicamento ha sido autorizado bajo el estatus de “aprobación condicional”. Esto implica que se debe aportar evidencia adicional sobre este medicamento, en particular sobre el efecto de SUTENT con respecto a la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCRM. Se está llevando a cabo un estudio a este respecto. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información sobre el producto y se actualizará la ficha técnica consecuentemente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de sunitinib y del malato de sunitinib en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos.

Absorción

Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) después de administrar la dosis.

Distribución

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

Metabolismo

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del CYP que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 Y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su metabolito activo principal inhiban el metabolismo, en alguna magnitud clínicamente relevante, de los medicamentos que se metabolizan mediante estas enzimas. Estudios *in vitro* indican que SUTENT ni induce ni inhibe las enzimas principales del CYP, incluido el CYP3A4.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, el enzima citocromo P450, que produce su metabolito activo principal, el cual es metabolizado aun más por el CYP3A4.

La administración concomitante de SUTENT con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina, resultó en una reducción de aproximadamente el 56% y el 78% de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de sunitinib respectivamente, después de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inductores de la familia CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib.

Eliminación

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del fármaco y sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales relacionados con el fármaco que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/hra.

Fallo orgánico

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los estudios excluían los pacientes con ALT o AST > 2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o, si debido a alguna enfermedad subyacente > 5,0 x ULN.

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Los Estudios excluían los pacientes con unos niveles de creatinina sérica >2,0 x ULN. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina dentro del rango evaluado (42-347 ml/ min.).

Farmacocinética Plasmática

Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su metabolito desetil activo principal son de aproximadamente 40 - 60 horas, y 80 - 110 horas, respectivamente. En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo (AUC) y la C_{max} incrementan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3- a 4-veces y su metabolito principal se acumula de 7- a 10-veces. Las concentraciones de sunitinib y de su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan en los 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 en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación de receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados. La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos probadas y en los voluntarios sanos.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala ECOG.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos), la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas), el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, del bazo y del nódulo linfático), el páncreas exocrino (desgranulación de la célula acinar con necrosis de célula única), las glándulas salivares (hipertrofia acinar), la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento), el útero (atrofia), los ovarios (desarrollo folicular disminuido), la hipertrofia pituitaria y los testículos (atrofia tubular). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluido prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipertrofia de la pituitaria, y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto GI y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la pituitaria anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se han realizado los estudios de carcinogenicidad con malato de sunitinib.

Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 18 veces por encima de los observados en clínica.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de resorciones, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces más altos que las observadas en clínica. En conejos, reducciones del peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos fueron debidos a un aumento en el número de resorciones, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces por encima de los observados en clínica.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 6 veces superior a los observados en clínica. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces por encima de los observados en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Manitol
- Croscarmelosa de sodio
- Povidona
- Estearato de magnesio

Cubierta naranja de la cápsula

- Gelatina
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Dióxido de titanio (E171)

Cubierta caramelo de la cápsula

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de imprenta.

- Shellac
- Propilenglicol,
- Hidróxido de sodio
- Povidona
- Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de polietileno de Alta Densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

Fecha de la primera autorización:

Fecha de la primera revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s): 79,326 mg de manitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con “Pfizer” impreso en tinta blanca en la tapa y “STN 50 mg” en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecales y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia.

SUTENT está indicado para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) después del fracaso al tratamiento con interferón alfa o interleukina-2.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral y el aumento de la supervivencia en GIST y en las tasas de respuesta objetiva para CCRM (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST.

La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas.

Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg.

La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) en base a la monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, deben evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles.

Uso en ancianos: Aproximadamente un 25% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o años de edad o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Insuficiencia Hepática: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia Renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 5.2).

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones 4.2 y 4.5).

Piel y tejidos

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir la sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o prurito ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes.

Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Acontecimientos gastrointestinales

Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos.

Los cuidados de apoyo para los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren un tratamiento pueden incluir medicación con medicamentos antieméticos o antidiarreicos.

Hemorragia

La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2 % de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) (Cáncer no microcítico de pulmón) se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC (Cáncer no microcítico de pulmón). La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico.

La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave.

Tracto gastrointestinal

Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluida perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT.

Hipertensión

Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave que no consiguen ser controlados con intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

Hematología

Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de gravedad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de gravedad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.

Cardiovascular

Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM (Cáncer de células renales metastático) y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de ‘insuficiencia cardíaca’, ‘insuficiencia cardíaca congestiva’ o ‘insuficiencia ventricular izquierda’ se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina Kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara.

Fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT los pacientes que presentaban acontecimientos cardíacos dentro de las 12 semanas previas a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluido angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mientras el paciente

esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT deber interrumpirse y/o reducirse 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 estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a dos veces las concentraciones terapéuticas aproximadamente, SUTENT ha prolongado el intervalo QTcF (Corrección de Friederica. No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) y en ningún paciente se produjo arritmia cardiaca. La relevancia clínica de estos efectos observados no está clara y dependerán de los factores de riesgo y las susceptibilidades presentes en cada paciente individual. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historia conocida de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y ser reducida la dosis de SUTENT (ver Sección 4.5).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En cuatro pacientes (2%) en los dos estudios de CCRM se notificaron acontecimientos tromboembólicos; dos pacientes con embolismo pulmonar (ambos grado 4) y dos pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) (ambos grado 3). Se interrumpió la dosis en uno de estos casos. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el estudio pivotal de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron TVP de grado 3 y dos fueron grado 1 o 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP

Embolismo Pulmonar

Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; No obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento.

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos estudios de CCRM. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%). En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo emergente con el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido emergente con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo.

En los pacientes con síntomas sugerentes de hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de función tiroidea y ser tratados de acuerdo con los estándares de la práctica médica.

Función Pancreática

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se manifestaron con signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Se observó pancreatitis en el 0,4% de los pacientes con tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deberán tener el seguimiento médico adecuado.

Convulsiones

En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes con evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatible con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental

alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical deben ser controlados recibiendo atención médica incluyendo el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; Tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

*Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

La administración concomitante del malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, resultó en un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis del malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, **ritonavir**, itraconazol, eritromicina, clarithromicina, zumo de **pomelo**) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Debe evitarse la combinación con otros inhibidores y debe considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

*Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib:*

El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, resultó en una disminución del 56% y del 78% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis en voluntarios sanos.

La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocido como la Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Debe evitarse la combinación con inductores o considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial de inducir al CYP3A4. Si esto no es posible, se puede necesitar un incremento de la dosis de SUTENT (hasta 75 mg al día), basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Para mantener las concentraciones diana de sunitinib, debe considerarse la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática (ver sección 4.2).

Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección 4.4). En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden monitorizarse periódicamente el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con SUTENT.

En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT (ver sección 5.3)

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su metabolito activo primario se excreta en la leche humana. Puesto que los fármacos con frecuencia se excretan en la leche humana y debido al potencial de producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras toman SUTENT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe avisar a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan mareos durante el tratamiento con SUTENT.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos de gravedad máxima de Grado 3 más frecuentes relacionados con el tratamiento, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso de gravedad máxima de Grado 4 más frecuente relacionado con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de gravedad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1.000 a <1/100), rara (>1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Reacciones Adversas en los estudios de GIST

<i>Sistema Corporal</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	frecuente	Neutropenia	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Anorexia	44 (7.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema linfático	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náusea	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)

Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción***	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Cambio de la coloración del pelo	22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

*** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Reacciones Adversas en los estudios de MRCC

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	Frecuente	Anaemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Incremento del lacrimo	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones Adversas</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Frecuente	Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	21 (12.4)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	Frecuente	Fracción de eyección anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de apoyo. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir por emesis o lavado gástrico

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.3 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Inhibidor de tirosina kinasa proteica, Código ATC: L001XE04

El malato de sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF_{IR}), y del receptor de factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). El análisis primario de los metabolitos muestra una potencia similar comparado con sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínica de SUTENT en el tratamiento de pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron resistentes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del tratamiento) y en el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de las células renales (MRCC) después del fracaso de la terapia basada en citocinas.

La eficacia está basada en el tiempo hasta la progresión tumoral y en un incremento de la supervivencia en GIST y en tasas de respuesta objetiva para CCRM.

Tumores del Estroma Gastrointestinal

Se realizó un estudio inicial abierto de dosis progresivas escalonadas en pacientes con GIST después del fracaso a imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg) debido a resistencia o a intolerancia. Noventa y siete pacientes fueron incluidos con varias dosis y programas; 55 pacientes recibieron 50 mg en el programa de tratamiento recomendada de 4 semanas con tratamiento y 2 semanas de descanso (“programa 4/2”). En este estudio el Tiempo medio hasta la Progresión (TTP) fue de 34,0 semanas (95% CI = 22,0 – 46,0 semanas).

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3 de SUTENT en pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (Dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de SUTENT o placebo, por vía oral una vez al día en el Programa 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron SUTENT y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TTP, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. El TTP medio en el brazo de SUTENT fue de 28,9 semanas (95% CI = 21,3-34,1 semanas) y fue estadística y significativamente más largo que el TTP de 5,1 semanas (95% CI = 4,4-10,1 semanas) del brazo placebo. La diferencia en la supervivencia global fue estadísticamente favorable a SUTENT [riesgo relativo: 0,491 95%(C.I. 0,290- 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de SUTENT. El porcentaje de fallecimientos fue del 14% para SUTENT frente al 25% para placebo. No se había alcanzado la supervivencia global media en ninguno de los brazos de tratamiento en el momento del análisis.

Cáncer de Células Renales Metastático Refractario a Citocinas (CCRM)

Se realizó un estudio Fase 2 de SUTENT en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citocinas con interleukina-2 o interferón- α . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de SUTENT 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 (programa 4/2). La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la tasa de respuesta objetiva fue del 36,5% (95% C.I. 24,7% - 49,6%) y el tiempo medio hasta la progresión (TTP) fue de 37,7 semanas (95% C.I 24,0 – 46,4 semanas).

Se realizó un estudio confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de SUTENT en pacientes con CCRM refractarios a la terapia previa basada en citocinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de SUTENT en el programa 4/2.

La variable principal de eficacia de este estudio fue la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR). Las variables secundarias incluyeron TTP, duración de respuesta (DR) y supervivencia global (OS). En este estudio la ORR fue del 38% (95% C.I. 26,8% - 47,5%). La DR y OS medias no se habían alcanzado todavía.

Este medicamento ha sido autorizado bajo el estatus de “aprobación condicional”. Esto implica que se debe aportar evidencia adicional sobre este medicamento, en particular sobre el efecto de SUTENT con respecto a la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCRM. Se está llevando a cabo un estudio a este respecto. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información sobre el producto y se actualizará la ficha técnica consecuentemente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de sunitinib y del malato de sunitinib en 135 voluntarios sanos y 266 pacientes con tumores sólidos.

Absorción

Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) después de administrar la dosis.

Distribución

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

Metabolismo

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del CYP que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 Y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que sunitinib y su metabolito activo principal inhiban el metabolismo, en alguna magnitud clínicamente relevante, de los medicamentos que se metabolizan mediante estas enzimas. Estudios *in vitro* indican que SUTENT ni induce ni inhibe las enzimas principales del CYP, incluido el CYP3A4.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, el enzima citocromo P450, que produce su metabolito activo principal, el cual es metabolizado aun más por el CYP3A4.

La administración concomitante de SUTENT con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina, resultó en una reducción de aproximadamente el 56% y el 78% de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de sunitinib respectivamente, después de una dosis única de SUTENT en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inductores de la familia CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib.

Eliminación

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del fármaco y sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales relacionados con el fármaco que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron los metabolitos menores en la orina y las heces, pero en general, no fueron encontrados en el plasma. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/hra.

Fallo orgánico

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los estudios excluían los pacientes con ALT o AST > 2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o, si debido a alguna enfermedad subyacente > 5,0 x ULN.

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Los Estudios excluían los pacientes con unos niveles de creatinina sérica > 2,0 x ULN. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por el aclaramiento de creatinina dentro del rango evaluado (42-347 ml/min.).

Farmacocinética Plasmática

Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su metabolito desetil activo principal son de aproximadamente 40 - 60 horas, y 80 - 110 horas, respectivamente. En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo (AUC) y la C_{max} incrementan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3- a 4-veces y su metabolito principal se acumula de 7- a 10-veces. Las concentraciones de sunitinib y de su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan en los 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 en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación de receptor *in vitro* y que tiene como resultado la reducción de estasis/crecimiento tumoral *in vivo*. El metabolito activo principal supone del 23 al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados. La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos probadas y en los voluntarios sanos.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala ECOG.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos principales sobre el órgano diana en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos), la glándula adrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguido de fibrosis en ratas), el sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, del bazo y del nódulo linfático), el páncreas exocrino (desgranulación de la célula acinar con necrosis de célula única), las glándulas salivares (hipertrofia acinar), la articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento), el útero (atrofia), los ovarios (desarrollo folicular disminuido), la hipertrofia pituitaria y los testículos (atrofia tubular). Todos estos hallazgos se produjeron a niveles de exposición plasmática de sunitinib clínicamente relevantes. Se observaron efectos adicionales en otros estudios, incluido prolongación del intervalo QTc, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipertrofia de la pituitaria, y atrofia tubular testicular, incremento de las células mesangiales del riñón, hemorragia en el tracto GI y en la mucosa oral, e hipertrofia de las células de la pituitaria anterior. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se han realizado los estudios de carcinogenicidad con malato de sunitinib.

Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y del los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 18 veces por encima de los observados en clínica.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de resorciones, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces más altos que las observadas en clínica. En conejos, reducciones del peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos fueron debidos a un aumento en el número de resorciones, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces por encima de los observados en clínica.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 6 veces superior a los observados en clínica. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces por encima de los observados en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Manitol
- Croscarmelosa de sodio
- Povidona
- Estearato de magnesio

Cubierta de la Cápsula

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de imprenta.

- Shellac
- Propilenglicol,
- Hidróxido de sodio
- Povidona
- Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de polietileno de Alta Densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

Fecha de la primera autorización:

Fecha de la primera revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. <FABRICANTE(S) DE LA(S) SUBSTANCIA(S) ACTIVA(S) BIOLÓGICA(S) Y> TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(CIONES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- <C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN>**

**A. <FABRICANTE(S) DE LA(S) SUBSTANCIA(S) ACTIVA(S) BIOLÓGICA(S) Y>
TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE
LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

<Nombre o razón social del (de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) biológico(s) activo(s)>

{Nombre y dirección}>

Nombre o razón social del(de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

PFIZER Italia S.r.l.
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **<OTRAS CONDICIONES**

Plan de Gestión del Riesgo

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de Farmacovigilancia.

Debe presentarse un Plan de Gestión del Riesgo actualizado, de conformidad con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión del Riesgo para medicamentos de uso humano, en paralelo al PSUR y dentro de los 60 días cuando se alcance un hito relevante o cuando estén disponibles los resultados de un estudio o a requerimiento de la autoridad competente

**<C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN**

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

El titular de la autorización de comercialización se compromete a presentar en septiembre de 2006 los resultados de estudios ongoing en pacientes con cáncer de células renales metastásico que no han recibido tratamiento previo con citocinas

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

{Embalaje Exterior – cápsulas de 12.5 mg }

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 12,5 mg cápsulas duras
Sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los ingredientes de las cápsulas incluyen manitol y propilenglicol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente como le indique su médico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SUTENT 12,5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

{Frascos de HDPE – cápsulas de 12,5 mg}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 12,5 mg cápsulas duras

Sunitinib

Vía oral

2. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

<CAD >

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

{Embalaje Exterior – cápsulas de 25 mg }

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 25 mg cápsulas duras
Sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 25,0 mg de sunitinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los ingredientes de las cápsulas incluyen manitol y propilenglicol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente como le indique su médico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SUTENT 25 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

{Frascos de HDPE – cápsulas de 25 mg}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 25 mg cápsulas duras

Sunitinib

Vía oral

2. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

<CAD >

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

{Embalaje Exterior – cápsulas de 50 mg }

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 50 mg cápsulas duras
Sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 50,0 mg de sunitinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los ingredientes de las cápsulas incluyen manitol y propilenglicol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente como le indique su médico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SUTENT 50 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

{Fracos de HDPE – cápsulas de 50 mg}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SUTENT 50 mg cápsulas duras

Sunitinib

Vía oral

2. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

<CAD >

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

<Lote> {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUTENT 12,5 mg cápsulas duras

Sunitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es SUTENT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar SUTENT
3. Cómo tomar SUTENT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SUTENT
6. Información adicional

1. QUÉ ES SUTENT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

SUTENT es un medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer mediante la prevención de la actividad de un grupo especial de proteínas que se sabe que están involucradas en el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas.

SUTENT únicamente le será recetado por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer de células renales o de los tumores del estroma gastrointestinal.

SUTENT es un medicamento utilizado en el tratamiento del cáncer de células renales, un tipo de cáncer de los riñones que implica alteraciones cancerosas en las células del túbulo renal.

SUTENT también se utiliza en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal maligno (GIST). GIST es un cáncer del estómago y del intestino. Surge del crecimiento descontrolado de las células de los tejidos de soporte estructural de estos órganos. SUTENT inhibe el crecimiento de estas células.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona SUTENT o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR SUTENT

Siga exactamente las instrucciones de administración que le haya dado su médico, aun cuando sean diferentes de la información general de este prospecto.

No tome SUTENT:

Si es alérgico a sunitinib o a cualquiera de los demás componentes de SUTENT.

Tenga especial cuidado con SUTENT:

- Si usted tiene o ha tenido problemas de hígado o de riñón.
- Si usted tiene la tensión arterial alta.
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo (ver los detalles abajo).
- Si está amamantando a su hijo (ver los detalles abajo).
- Si se encuentra en cualquiera de los casos listados anteriormente, consulte con su médico antes de tomar SUTENT.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica, incluyendo hierbas medicinales (cualquier medicamento que pueda incrementar la concentración de SUTENT como ketoconazol, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina; o cualquier medicamento que pueda reducir la concentración de SUTENT como la dexametasona, fenitoína, carbamazepina y rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan).

Toma de SUTENT con los alimentos y bebidas

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos; sin embargo no tome SUTENT con zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o piensa que pudiera estarlo.

No debe utilizar SUTENT durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar SUTENT durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con SUTENT.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con SUTENT.

Conducción y uso de máquinas:

Si experimenta mareos o un cansancio inusual, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice maquinaria.

3. CÓMO TOMAR SUTENT

Su médico establecerá la dosis correcta para usted. Está recomendado que se tome SUTENT durante 28 días (4 semanas), seguido por 14 días (2 semanas) de descanso (sin medicación) en un ciclo de 6 semanas.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si usted toma más SUTENT de lo que debiera:

Si usted ha tomado accidentalmente demasiadas cápsulas, consulte a su médico inmediatamente. Puede que requiera atención médica.

Si olvidó tomar SUTENT:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SUTENT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Efectos comunicados muy frecuentemente-efectos adversos que afectan a más de 10 por cada 100 personas:

- Dolor/irritación bucal, molestias bucales, trastornos del sentido del gusto, molestias en el estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de apetito.

- Decoloración de piel, cambio en el color de pelo, erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, ampollas, sequedad de boca.
- Cansancio, presión sanguínea elevada, migraña
- Reducción del número de: glóbulos rojos y/o blancos en la sangre

Otros posibles efectos adversos, que probablemente afecten a una de cada 100 personas:

- Disminución de la actividad de la glándula tiroides, reducción del flujo sanguíneo cardiaco
- Hemorragia en la nariz, coloración anormal de la orina, excesiva producción de lágrimas
- Sensación anormal en la piel, acortamiento de la respiración
- Caída del cabello, pérdida de peso

Si cualquiera de estos efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE SUTENT

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños,
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación
- No utilizar después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el envase exterior y la etiqueta,
- No utilizar ningún envase que esté dañado o que esté abierto,

No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo debe deshacerse de los medicamentos que no necesite después de terminar el tratamiento. Estas medidas ayudarán proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene SUTENT

- El principio activo es sunitinib (como sal de malato).
- Los demás componentes son manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula está compuesta por gelatina, óxido del hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). La tinta de imprenta contiene shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio.

Cómo es SUTENT y el contenido del envase

SUTENT se presenta en cápsulas duras de gelatina con un tapa naranja y un cuerpo naranja, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 12,5 mg” en el cuerpo. Está disponible en frascos de 30 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Italia S.r.l. Via del Commercio – Zona Industriale - 63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-151

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 7517981-3

España

Pfizer S.A.

Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.

Τηλ.:+ 357 22 818087

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 212201

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 42 00

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp.żo.ο

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.:+ 421 2 5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Este prospecto ha sido aprobado por última vez en {fecha}

Este medicamento ha obtenido una “aprobación condicional”. Esto implica que se espera que haya más evidencia sobre este medicamento, en particular en el tratamiento de cáncer renal. SUTENT ha demostrado que reduce el tamaño tumoral. Sin embargo, se espera más información sobre la duración de este efecto. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información del medicamento y este prospecto será actualizado consecuentemente.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://emea.eu.int> . Existen enlaces a otras páginas Web sobre enfermedades raras y sus tratamientos.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUTENT 25 mg cápsulas duras

Sunitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es SUTENT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar SUTENT
3. Cómo tomar SUTENT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SUTENT
6. Información adicional

1. QUÉ ES SUTENT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

SUTENT es un medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer mediante la prevención de la actividad de un grupo especial de proteínas que se sabe que están involucradas en el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas.

SUTENT únicamente le será recetado por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer de células renales o de los tumores del estroma gastrointestinal.

SUTENT es un medicamento utilizado en el tratamiento del cáncer de células renales, un tipo de cáncer de los riñones que implica alteraciones cancerosas en las células del túbulo renal.

SUTENT también se utiliza en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal maligno (GIST). GIST es un cáncer del estómago y del intestino. Surge del crecimiento descontrolado de las células de los tejidos de soporte estructural de estos órganos. SUTENT inhibe el crecimiento de estas células.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona SUTENT o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR SUTENT

Siga exactamente las instrucciones de administración que le haya dado su médico, aun cuando sean diferentes de la información general de este prospecto.

No tome SUTENT:

Si es alérgico a sunitinib o a cualquiera de los demás componentes de SUTENT.

Tenga especial cuidado con SUTENT:

- Si usted tiene o ha tenido problemas de hígado o de riñón.
- Si usted tiene la tensión arterial alta.
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo (ver los detalles abajo).
- Si está amamantando a su hijo (ver los detalles abajo).
- Si se encuentra en cualquiera de los casos listados anteriormente, consulte con su médico antes de tomar SUTENT.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica, incluyendo hierbas medicinales (cualquier medicamento que pueda incrementar la concentración de SUTENT como ketoconazol, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina; o cualquier medicamento que pueda reducir la concentración de SUTENT como la dexametasona, fenitoína, carbamazepina y rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan).

Toma de SUTENT con los alimentos y bebidas

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos; sin embargo no tome SUTENT con zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o piensa que pudiera estarlo.

No debe utilizar SUTENT durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar SUTENT durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con SUTENT.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con SUTENT.

Conducción y uso de máquinas:

Si experimenta mareos o un cansancio inusual, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice maquinaria.

3. CÓMO TOMAR SUTENT

Su médico establecerá la dosis correcta para usted. Está recomendado que se tome SUTENT durante 28 días (4 semanas), seguido por 14 días (2 semanas) de descanso (sin medicación) en un ciclo de 6 semanas.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si usted toma más SUTENT de lo que debiera:

Si usted ha tomado accidentalmente demasiadas cápsulas, consulte a su médico inmediatamente. Puede que requiera atención médica.

Si olvidó tomar SUTENT:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SUTENT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Efectos comunicados muy frecuentemente-efectos adversos que afectan a más de 10 por cada 100 personas:

- Dolor/irritación bucal, molestias bucales, trastornos del sentido del gusto, molestias en el estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de apetito.
- Decoloración de piel, cambio en el color de pelo, erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, ampollas, sequedad de boca.
- Cansancio, presión sanguínea elevada, migraña

- Reducción del número de: glóbulos rojos y/o blancos en la sangre

Otros posibles efectos adversos, que probablemente afecten a una de cada 100 personas:

- Disminución de la actividad de la glándula tiroides, reducción del flujo sanguíneo cardíaco
- Hemorragia en la nariz, coloración anormal de la orina, excesiva producción de lágrimas
- Sensación anormal en la piel, acortamiento de la respiración
- Caída del cabello, pérdida de peso

Si cualquiera de estos efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE SUTENT

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños,
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación
- No utilizar después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el envase exterior y la etiqueta,
- No utilizar ningún envase que esté dañado o que esté abierto,

No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo debe deshacerse de los medicamentos que no necesite después de terminar el tratamiento. Estas medidas ayudarán proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene SUTENT

- El principio activo es sunitinib (como sal de malato).
- Los demás componentes son manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula está compuesta por gelatina, óxido del hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). La tinta de imprenta contiene shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio.

Cómo es SUTENT y el contenido del envase

SUTENT se presenta en cápsulas duras de gelatina con un tapa naranja y un cuerpo naranja, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 12,5 mg” en el cuerpo. Está disponible en frascos de 30 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Italia S.r.l. Via del Commercio – Zona Industriale - 63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-151

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 7517981-3

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.:+ 357 22 818087

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer H.C.P. Corporation, organizačná zložka
Tel.:+ 421 2 5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Este prospecto ha sido aprobado por última vez en {fecha}

Este medicamento ha obtenido una “aprobación condicional”. Esto implica que se espera que haya más evidencia sobre este medicamento, en particular en el tratamiento de cáncer renal. SUTENT ha demostrado que reduce el tamaño tumoral. Sin embargo, se espera más información sobre la duración de este efecto. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información del medicamento y este prospecto será actualizado consecuentemente.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://emea.eu.int> . Existen enlaces a otras páginas Web sobre enfermedades raras y sus tratamientos.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUTENT 50 mg cápsulas duras

Sunitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es SUTENT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar SUTENT
3. Cómo tomar SUTENT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SUTENT
6. Información adicional

1. QUÉ ES SUTENT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

SUTENT es un medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer mediante la prevención de la actividad de un grupo especial de proteínas que se sabe que están involucradas en el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas.

SUTENT únicamente le será recetado por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer de células renales o de los tumores del estroma gastrointestinal.

SUTENT es un medicamento utilizado en el tratamiento del cáncer de células renales, un tipo de cáncer de los riñones que implica alteraciones cancerosas en las células del túbulo renal.

SUTENT también se utiliza en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal maligno (GIST). GIST es un cáncer del estómago y del intestino. Surge del crecimiento descontrolado de las células de los tejidos de soporte estructural de estos órganos. SUTENT inhibe el crecimiento de estas células.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona SUTENT o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR SUTENT

Siga exactamente las instrucciones de administración que la haya dado su médico, aun cuando sean diferentes de la información general de este prospecto.

No tome SUTENT:

Si es alérgico a sunitinib o a cualquiera de los demás componentes de SUTENT.

Tenga especial cuidado con SUTENT:

- Si usted tiene o ha tenido problemas de hígado o de riñón.
- Si usted tiene la tensión arterial alta.
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo (ver los detalles abajo).
- Si está amamantando a su hijo (ver los detalles abajo).
- Si se encuentra en cualquiera de los casos listados anteriormente, consulte con su médico antes de tomar SUTENT.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica, incluyendo hierbas medicinales (cualquier medicamento que pueda incrementar la concentración de SUTENT como ketoconazol, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina; o cualquier medicamento que pueda reducir la concentración de SUTENT como la dexametasona, fenitoína, carbamazepina y rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan).

Toma de SUTENT con los alimentos y bebidas

SUTENT puede tomarse con o sin alimentos; sin embargo no tome SUTENT con zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o piensa que pudiera estarlo.

No debe utilizar SUTENT durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar SUTENT durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con SUTENT.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con SUTENT.

Conducción y uso de máquinas:

Si experimenta mareos o un cansancio inusual, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice maquinaria.

3. CÓMO TOMAR SUTENT

Su médico establecerá la dosis correcta para usted. Está recomendado que se tome SUTENT durante 28 días (4 semanas), seguido por 14 días (2 semanas) de descanso (sin medicación) en un ciclo de 6 semanas.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si usted toma más SUTENT de lo que debiera:

Si usted ha tomado accidentalmente demasiadas cápsulas, consulte a su médico inmediatamente. Puede que requiera atención médica.

Si olvidó tomar SUTENT:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SUTENT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Efectos comunicados muy frecuentemente-efectos adversos que afectan a más de 10 por cada 100 personas:

- Dolor/irritación bucal, molestias bucales, trastornos del sentido del gusto, molestias en el estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de apetito.
- Decoloración de piel, cambio en el color de pelo, erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, ampollas, sequedad de boca.
- Cansancio, presión sanguínea elevada, migraña

- Reducción del número de: glóbulos rojos y/o blancos en la sangre

Otros posibles efectos adversos, que probablemente afecten a una de cada 100 personas:

- Disminución de la actividad de la glándula tiroides, reducción del flujo sanguíneo cardiaco
- Hemorragia en la nariz, coloración anormal de la orina, excesiva producción de lágrimas
- Sensación anormal en la piel, acortamiento de la respiración
- Caída del cabello, pérdida de peso

Si cualquiera de estos efectos adversos llega a ser grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE SUTENT

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños,
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación
- No utilizar después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el envase exterior y la etiqueta,
- No utilizar ningún envase que esté dañado o que esté abierto,

No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo debe deshacerse de los medicamentos que no necesite después de terminar el tratamiento. Estas medidas ayudarán proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene SUTENT

- El principio activo es sunitinib (como sal de malato).
- Los demás componentes son manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula está compuesta por gelatina, óxido del hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). La tinta de imprenta contiene shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio.

Cómo es SUTENT y el contenido del envase

SUTENT se presenta en cápsulas duras de gelatina con un tapa naranja y un cuerpo naranja, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 12,5 mg” en el cuerpo. Está disponible en frascos de 30 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Italia S.r.l. Via del Commercio – Zona Industriale - 63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-151

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 7517981-3

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.:+ 357 22 818087

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg, organizačná zložka
Tel.:+ 421 2 5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Este prospecto ha sido aprobado por última vez en {fecha}

Este medicamento ha obtenido una “aprobación condicional”. Esto implica que se espera que haya más evidencia sobre este medicamento, en particular en el tratamiento de cáncer renal. SUTENT ha demostrado que reduce el tamaño tumoral. Sin embargo, se espera más información sobre la duración de este efecto. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la nueva información del medicamento y este prospecto será actualizado consecuentemente.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://emea.eu.int> . Existen enlaces a otras páginas Web sobre enfermedades raras y sus tratamientos.