

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SUNITINIB 12,5 mg (Malato de sunitinib)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	12,5 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster de PVC/ACLAR/AL blanco con 28 cápsulas. Estuche por 1 frasco de PEAD con 28 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS STEIN S.A., Cartago, Costa Rica.
Fabricante, país:	LOTUS PHARMACEUTICALS CO. LTD., Nantou, Taiwan. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-007-L01
Fecha de Inscripción:	8 de febrero de 2022.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Sunitinib (eq. a 16,7 mg de malato de sunitinib)	12,5 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

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

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM)

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

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de Sunitinib (ver secciones Posología e Interacciones).

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de Sunitinib (ver secciones Posología e Interacciones).

Trastornos de la piel y del tejido

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

Las reacciones mencionadas anteriormente no son acumulativas, son normalmente reversibles, y en general, no motivan la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de Sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con Sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con Sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección Reacciones Adversas).

Hemorragia y hemorragia tumoral

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral (ver sección Reacciones Adversas).

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

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

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con

desenlace mortal, y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con Sunitinib (ver sección Reacciones Adversas). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

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

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

Trastornos cardiacos

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

Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar, pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con Sunitinib.

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de Sunitinib (ver secciones Posología, Interacciones y Reacciones Adversas).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal. Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron Sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección Reacciones Adversas).

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones de la aorta

Se han notificado casos de aneurismas y/o disecciones de la aorta (incluyendo desenlace mortal). Este riesgo se debe considerar cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, hipertensión o antecedentes de aneurisma antes de iniciar el tratamiento con Sunitinib.

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes.

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

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con Sunitinib (ver sección Reacciones Adversas).

Pancreatitis

Se observa aumento en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron Sunitinib. El aumento en la actividad de la lipasa es transitorio y en general no se acompaña de signos ni síntomas de pancreatitis en los pacientes con varios tumores sólidos (ver sección Reacciones Adversas).

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben Sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rhabdomiolisis.

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

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

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con Sunitinib.

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con Sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con Sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con Sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar (ver sección Reacciones Adversas).

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

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

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

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con Sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, Sunitinib se debe

interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia (ver sección Reacciones Adversas).

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación	de de	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{11*} Abscesos ^{0*} Infecciones por	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas ⁹	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	la sistema	Neutropenia Trombocitopenia Anemia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{11*}
Trastornos del sistema				Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis

Trastornos del metabolismo y de la coagulación	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoproteinemia		Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos neuropsiquiátricos	Insomnio	Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del		
Trastornos cardiacos		Isquemia del miocardio* ^{8*} Disminución de la fracción de	Insuficiencia cardiaca congestiva	Insuficiencia ventricular izquierda*
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural*	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ⁰ Dolor abdominal Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia	Perforación gastrointestinal q,* Pancreatitis Fístula anal	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{8*}	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar Erupción Cambio de	Exfoliación de la piel Reacción cutánea Eczema Ampollas Eritema		>K Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Creatinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^w Edema ^x	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización	
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^y Aumento de la aspartato	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	

^f Sepsis y choque septicémico.

^g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

^h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico. ⁱ Apetito disminuido y anorexia. ^j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

^k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica. ^l Fracción de eyección disminuida/anormal.

^m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente. ⁿ Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo. ^o Estomatitis y estomatitis aftosa.

^p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen. ^q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal. ^r Colitis y colitis isquémica. ^s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

^t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

^u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica. ^v Reacción cutánea y trastorno de la piel. ^w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas. ^x Fatiga y astenia.

^y Edema facial, edema y edema periférico. ^z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4.

Se notificaron acontecimientos hemorrágicos con Sunitinib. De los pacientes con CCRM no tratado que reciben Sunitinib, tienen acontecimientos hemorrágicos en comparación con los pacientes que reciben interferón alfa (IFN- α).

Se notificó hemorragia tumoral en los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos no se consideraron relacionados con el tratamiento (ver sección Advertencias).

Trastornos del sistema nervioso

Se han notificado pocos casos, algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro (ver sección Advertencias).

Trastornos cardiacos

Se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda'.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes con tumores sólidos que recibieron Sunitinib, incluyendo GIST y CCR.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado con poca frecuencia casos de pancreatitis en pacientes que reciben Sunitinib para GIST o CCRM.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en pacientes GIST.

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con Sunitinib (ver también sección Advertencias).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

A dosis más altas que la dosis recomendada Sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardiaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de Sunitinib en pacientes, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con Sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

Experimentan reacciones adversas; la mayor parte de éstas son graves e incluyen cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes son toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardiacas parece ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca o antraciclina, en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclina o radiación cardiaca; (ver sección Farmacodinamia).

Posología y modo de administración:

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Farmacocinética, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

No se observan diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Sunitinib se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasiona un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC₀₋) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

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

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

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

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos limitados sobre la interacción entre Sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre Sunitinib y otros inhibidores de la PRCM (ver sección Farmacocinética).

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

La administración concomitante de una única dosis de Sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasiona una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC₀₋ del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con Sunitinib. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con Sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido

al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen Sunitinib.

Fertilidad

La fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con Sunitinib (ver sección Preclínica)

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: LO1XE04

Grupo farmacoterapéutico: L- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01X-Otros agentes antineoplásicos, L01XE-inhibidores de los receptores de la proteína quinasa.

Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR 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-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con Sunitinib.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

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

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de Sunitinib.

Distribución

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

Interacciones metabólicas

Los valores de K_i calculados *in vitro* para todas las isoformas del citocromo P450 (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que Sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de

otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

Biotransformación

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, la isoforma del CYP, que origina su metabolito activo principal, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por el mismo isoenzima. La co-administración de Sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de Sunitinib (ver secciones Advertencias e Interacciones).

Eliminación

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

Administración concomitante con medicamentos que son inhibidores de la PRCM *In vitro*, Sunitinib es un sustrato del transportador de salida PRCM. Con la administración concomitante de gefitinib, un inhibidor de la PRCM, no dio lugar a un efecto clínicamente relevante en la C_{max} ni en el AUC para Sunitinib o el medicamento total (Sunitinib + metabolito) (ver sección Interacciones).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

El aclaramiento aparente de Sunitinib (CL/F) no es afectado por el aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) dentro del rango evaluado (42-347 ml/min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de Sunitinib es similar entre sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min) y sujetos con función renal normal (CL_{cr} > 80 ml/min). Aunque Sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores para Sunitinib y un 31% para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

Peso, estado de salud

No es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala del estado de salud ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Sexo

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

Población pediátrica

La experiencia en el uso de Sunitinib en pacientes pediátricos es limitada (ver sección

Posología).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 8 de febrero de 2022.