ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 12,5 mg cápsulas duras
Sutent 25 mg cápsulas duras
Sutent 37,5 mg cápsulas duras
Sutent 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Cápsulas duras de 37,5 mg
Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 37,5 mg de sunitinib.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Sutent 12,5 mg 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.

Sutent 25 mg 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.

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
Cápsulas de gelatina con tapa amarilla y cuerpo amarillo, con "Pfizer" impreso en tinta negra en la tapa y "STN 37.5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja.

Sutent 50 mg 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

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
Sutent 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)
Sutent está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Sutent 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 Sutent 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 Sutent es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4
La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sutent en pacientes por debajo de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Insuficiencia hepática
No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual (ver sección 5.2).

Forma de administración
Sutent 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver secciones 4.2 y 4.5).

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

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe 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; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos (ver sección 4.8).

Hemorragia y hemorragia tumoral
En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral (ver sección 4.8).

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

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

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sutent no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales
Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis (ver sección 4.8).

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

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

Hipertensión
Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, 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 4.8).

Trastornos hematológicos
Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

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

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

Trastornos 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 4.8).

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo 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 cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

Acontecimientos tromboembólicos venosos
Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

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

Aneurismas y disecciones arteriales
El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib,

este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

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 4.8).

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

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib (ver sección 4.8).

Pancreatitis
Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad
Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas (ver sección 4.8).

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

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

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

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

Fístula
En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula (ver sección 4.8).

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)
Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent. 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 Sutent 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 Sutent, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad/angioedema
Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar (ver sección 4.8).

Convulsiones
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo (ver sección 4.8).

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

Infecciones
Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal. Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección 4.8).

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

Hipoglucemia
Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.8).

Encefalopatía hiperamonémica
Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib (ver sección 4.8). En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, se debe medir el nivel de amoníaco y se debe iniciar un tratamiento clínico adecuado.

Excipientes

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib
Efecto de los inhibidores del CYP3A4
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

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

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

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent 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 4.2).

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)
Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM (ver sección 5.2).

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib
Efecto de los inductores del CYP3A4
En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent 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 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo
No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (ver sección 5.3). Sutent 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 Sutent durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con Sutent, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia
Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen Sutent.

Fertilidad
Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas,

estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.
Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección 4.4 o en la sección 4.8 que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas[a] Infecciones respiratorias[b,*] Abscesos[c,*] Infecciones por hongos[d] Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas[e] Sepsis[f,*]	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas[g]		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica[h,*]	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito[i]	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto[j]	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	Encefalopatía hiperamonémica

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio[k,*] Disminución de la fracción de eyección[l]	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio[m,*] Insuficiencia cardiaca[*] Cardiomiopatía[*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda[*] *Torsade de pointes*	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral[*]		Aneurismas y disecciones arteriales[*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar[*] Derrame pleural[*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo[n] Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar[*] Insuficiencia respiratoria[*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[o] Dolor abdominal[p] Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal[*] Esofagitis[*] Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal[q,*] Pancreatitis Fístula anal Colitis[r]		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática[*] Colecistitis[s,*] Función hepática anormal	Hepatitis	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel[t] Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción[u] Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea[v] Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas[w]		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrolisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga[x] Edema[y] Pirexia	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[z] Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

* Incluyendo acontecimientos mortales.

Se han combinado los siguientes términos:

[a] Nasofaringitis y herpes oral.
[b] Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.
[c] Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
[d] Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
[e] Celulitis e infección cutánea.
[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 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET (ver sección 4.4).

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-α). Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

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

Trastornos del sistema inmunológico
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos
Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso
En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos
En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥20% y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN-α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN-α. Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN-α. Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN-α, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

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

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

Trastornos gastrointestinales
Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET (ver sección 4.4).

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares
Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib (ver también sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Se han notificado casos de miopatía y/o 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 4.4).

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4).

Exploraciones complementarias
Los datos de ensayos preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardiaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

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

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

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardiacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca (ver sección 5.1).

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10%)

fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01EX01

Mecanismo de acción
Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRβ), de los receptores VEGF (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-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

Eficacia clínica y seguridad
Se ha estudiado la seguridad y la eficacia clínicas de sunitinib en el tratamiento de pacientes con GIST que fueron resistentes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o fueron intolerantes a imatinib (es decir, pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que imposibilitó la continuación del tratamiento), en el tratamiento de pacientes con CCRM y en el tratamiento de pacientes con pNET no resecable.

La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) y el aumento de la supervivencia en GIST, en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en las tasas de respuesta objetiva (ORR) para CCRM no tratado previamente y resistente a citoquinas respectivamente, y en la PFS en el caso de pNET.

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

En este ensayo, el TTP medio fue de 34,0 semanas (95% IC: 22,0; 46,0).

Se realizó un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado Fase 3 de sunitinib en pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib (dosis diaria máxima media de 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el régimen 4/2 hasta progresión de la enfermedad o retirada del estudio por alguna otra razón (207 pacientes recibieron sunitinib y 105 pacientes recibieron placebo). La variable principal de eficacia del estudio fue TTP, definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. En el momento del análisis intermedio pre-especificado, la mediana del TTP en el brazo de sunitinib fue de 28,9 semanas (95% IC: 21,3; 34,1) según la evaluación del investigador, y de 27,3 semanas (95% IC: 16,0; 32,1) según la evaluación del comité de revisión independiente y fue estadística y significativamente más largo que el TTP del placebo de 5,1 semanas (95% IC: 4,4; 10,1) según la evaluación del investigador y de 6,4 semanas (95% IC: 4,4; 10,0) según la evaluación del comité de revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global (OS) fue estadísticamente favorable a sunitinib [riesgo relativo (HR, *Hazard Ratio*): 0,491; (95% IC: 0,290; 0,831)]; el riesgo de fallecimiento fue 2 veces más alto en los pacientes del brazo placebo comparado con el brazo de sunitinib.

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

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

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

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

	Tratamiento doble-ciego[a]				
	Mediana (95% IC)		Riesgo relativo		Tratamiento grupo placebo cruzado[b]
Variable	**Sutent**	**Placebo**	**(95% IC)**	**Valor p**	
Primaria					
TTP (semanas)					
Intermedio	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Secundaria					
PFS (semanas) [c]					
Intermedio	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
ORR (%)[d]					
Intermedio	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (semanas)[e]					
Intermedio	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; NA = no aplicable, ORR = tasa de respuesta objetiva; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión; TTP = tiempo hasta la progresión tumoral.

[a] Resultados del tratamiento doble-ciego proceden de la población por intención de tratar (ITT) y utilizando medidas radiológicas centrales, tal y como procedía.

[b] Resultados de eficacia para 99 sujetos que se cruzaron desde placebo a Sutent tras apertura del ciego. Los datos iniciales fueron reajustados en el cruzamiento y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.

[c] Los datos intermedios de PFS han sido actualizados de acuerdo a los nuevos cálculos de los datos originales.

[d] Los resultados de ORR se proporcionan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el 95% IC.

[e] Mediana no alcanzada debido a que los datos no estaban aún maduros.

La mediana de la OS en la población por intención de tratar fue de 72,7 semanas y de 64,9 semanas (riesgo relativo: 0,876; 95% IC: 0,679; 1,129; p = 0,306), en el brazo de sunitinib y en el de placebo respectivamente. En este análisis, el brazo de placebo incluyó aquellos pacientes aleatorizados a placebo que posteriormente recibieron sunitinib en el tratamiento abierto.

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

La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4-46,1) para el tratamiento con sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1-45,6) para el tratamiento con IFN- α. Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento (TRSAEs) se notificaron en el 23,7% de los pacientes que recibieron sunitinib y en el 6,9% de los pacientes que recibieron IFN-α. Sin embargo, los porcentajes de discontinuación debidos a reacciones adversas fueron del 20% para sunitinib y del 23% para IFN-α. Hubo interrupciones de dosis en 202 pacientes (54%) con sunitinib y en 141 pacientes (39%) con IFN-α. Hubo reducción de dosis en 194 pacientes (52%) con sunitinib y en 98 pacientes (27%) con

IFN-α. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o hasta retirada del estudio. La variable principal de eficacia fue la PFS. El análisis intermedio planificado mostró una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib con respecto a IFN-α, en este estudio, la PFS media para el grupo tratado con sunitinib fue de 47,3 semanas en comparación con 22,0 semanas para el grupo tratado con IFN-α; el HR fue de 0,415 (95% IC: 0,320; 0,539, valor p <0,001). El resto de variables de eficacia fueron la ORR, OS y seguridad. La evaluación radiológica se discontinuó una vez alcanzada la variable de eficacia primaria. En el análisis final, la ORR tal y como determinó la evaluación del investigador fue del 46% (95% IC: 41%, 51%) para el grupo de sunitinib y del 12,0% (95% IC: 9%, 16%) para el brazo de IFN-α (p<0,001).

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

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

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

Resumen de supervivencia libre de progresión	**Sunitinib (N = 375)**	**IFN-α (N = 375)**
Sujetos observados que no progresaron o murieron [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujetos observados con progresión o muerte [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (semanas)		
Cuartil (95% IC)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Análisis no estratificado		
Riesgo relativo (sunitinib frente a IFN-α)	0,5268	
95% IC para el riesgo relativo	(0,4316; 0,6430)	
valor p[a]	<0,0001	
[a] Desde un análisis rango-logarítmico a 2-lados		
Resumen de supervivencia global	**Sunitinib (N = 375)**	**IFN-α (N = 375)**
Sujetos que no han muerto [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujetos que han muerto [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (semanas)		
Cuartil (95% IC)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Análisis no estratificado		
Riesgo relativo (sunitinib frente a IFN-α)	0,8209	
95% IC para el riesgo relativo	(0,6730; 1,0013)	
valor p [a]	0,0510	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; IFN-α = interferón alfa; ITT = intención de tratar; N = número de pacientes; NA = no aplicable, OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión.

[a] Desde un análisis rango-logarítmico a 2-lados

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

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

Se realizó un ensayo confirmatorio, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con CCRM resistente a la terapia previa basada en citoquinas. Ciento seis pacientes recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el régimen 4/2.

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

En este estudio la ORR fue del 35,8% (95% IC: 26,8%, 47,5%). La DR y OS medias no se habían alcanzado todavía.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Un ensayo de apoyo Fase 2, multicéntrico y abierto evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib 50 mg al día como agente único en un régimen 4/2 en pacientes con pNET no resecable. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de células de los islotes pancreáticos, el objetivo primario de eficacia consistente en la tasa de respuesta fue del 17%.

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

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

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

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

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

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

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

sistémico previo; entre estos pacientes, el riesgo relativo de la PFS fue del 0,365 (95% IC: 0,156; 0,857), p=0,0156. Análogamente, entre los 57 pacientes del grupo sunitinib (incluyendo 28 con 1 tratamiento sistémico previo y 29 con 2 o más tratamientos sistémicos previos) y 61 pacientes en el grupo placebo (incluyendo 25 con 1 tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos), el riesgo relativo para la PFS fue de 0,456 (95% IC: 0,264; 0,787), p=0,0036.

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

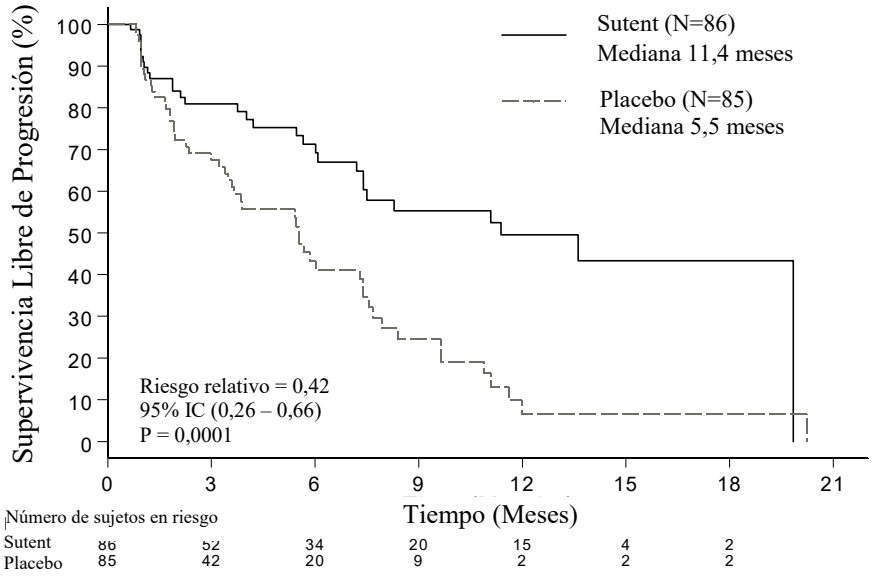
Con objeto de descartar sesgos en las evaluaciones de la PFS por parte de los investigadores, se llevó a cabo una BICR de los escáneres; dicha revisión apoyó la evaluación de los investigadores, tal y como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 4. Resultados de eficacia en pNET del estudio Fase 3

Parámetro de eficacia	Sutent (N = 86)	Placebo (N = 85)	Riesgo relativo (Hazard ratio) (95% IC)	Valor p
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la Evaluación del Investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la evaluación de la respuesta tumoral mediante la aplicación de RECIST por parte del investigador	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066[a]
Supervivencia libre de progresión [mediana, meses (95% IC)] según la revisión central, independiente y ciega de las evaluaciones tumorales	12,6 (11.1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Supervivencia global [seguimiento de 5 años] [mediana, meses (95% IC)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940[a]
Grado de respuesta objetiva [%, (95% IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066[b]

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; NA = no aplicable; pNET = tumores neuroendocrinos pancreáticos; RECIST = criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.
[a] Análisis rango-logarítmico de dos lados no estratificado
[b] Análisis Exacto de Fisher

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



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

Los datos de OS no eran definitivos en el momento del cierre del ensayo [20,6 meses (95% IC: 20,6; No Alcanzado) para el grupo de sunitinib en comparación con No Alcanzado (95% IC: 15,5; No Alcanzado) para el grupo placebo, riesgo relativo: 0,409 (95% IC: 0,187; 0,894), p-valor=0,0204]. Hubo 9 muertes en el grupo de sunitinib y 21 muertes en el grupo placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La EMA ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Sutent en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excluyendo neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feocromocitoma) (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la Cmax aumentan proporcionalmente con la dosis. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 a 4 veces y su metabolito principal activo se acumula de 7 a 10 veces. Las concentraciones de sunitinib y su metabolito activo principal en el estado estacionario se alcanzan entre los 10 y 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son de 62,9-101 ng/ml, que son las concentraciones diana calculadas en base a los datos no clínicos para inhibir la fosforilación del 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. El metabolito activo principal supone del 23% al 37% de la exposición total. No se observa ningún cambio significativo en la PK de sunitinib o en su metabolito activo principal con la administración diaria repetida o con los ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Absorción
Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las C_{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 Ki 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 4.4 y 4.5).

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

administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su principal desetil metabolito activo son de aproximadamente 40-60 horas, y 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. En el estudio A6181038 la administración concomitante de gefitinib, un inhibidor de la PRCM, no dio lugar a un efecto clínicamente relevante en la C_{max} ni en el AUC para sunitinib o el medicamento total (sunitinib + metabolito) (ver sección 4.5). Este estudio era un fase 1/2 multicéntrico y abierto que examinó la seguridad/tolerabilidad, la dosis máxima tolerada y la actividad antitumoral de sunitinib en combinación con gefitinib en sujetos con CCRM. Se evaluó la PK de gefitinib (250 mg al día) y sunitinib (37,5 mg [subgrupo 1, n = 4] o 50 mg [subgrupo 2, n = 7] al día en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso) como un objetivo secundario del estudio cuando se administraron de manera concomitante. Los cambios en los parámetros PK de sunitinib no tuvieron ninguna importancia clínica ni tampoco indicaron interacciones medicamentosas; sin embargo, considerando el número relativamente bajo de sujetos (es decir, N = 7+4) y la variabilidad de moderada a alta entre pacientes en los parámetros farmacocinéticos, se debe tener precaución al interpretar los hallazgos PK de las interacciones medicamentosas de este estudio.

Poblaciones especiales

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

En los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con ALT o AST >2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o >5,0 x ULN si era debido a metástasis hepática.

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

Peso, estado de salud
Los análisis PK poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis en base al peso o a la escala del estado de salud ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

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

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

superficie corporal fue una covariable significativa en el aclaramiento aparente del metabolito activo (cuanto menor es la superficie corporal, menor es el aclaramiento aparente).

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Genotoxicidad
Se valoró el potencial *g*enotóxico de sunitinib *in vitro* e *in vivo*. Sunitinib no fue mutagénico en bacterias a las que se produjo una activación metabólica mediante hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro.* Se observó poliploidia (aberraciones cromosómicas numéricas) en los linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en médula ósea de ratas *in vivo.* No se evaluó el potencial genotóxico del metabolito activo principal.

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

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

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración (0, 0.33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguido de un periodo de 7 días sin dosificación, dio lugar a incrementos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día tras más de 1 año de dosificación (≥ 7,8 veces el AUC en pacientes a los que se les administra la DDR). Se observó carcinoma de glándulas de Brunner en el duodeno a ≥ 1 mg/kg/día en las hembras y a 3 mg/kg/día en los machos, mientras que la hiperplasia de las células de la mucosa resultó evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en los machos, lo cual sucedió a ≥ 0,9, 7,8 y 7,8 veces el AUC de pacientes a los que se les administró la DDR, respectivamente. No está clara la relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad de ratones (transgénicos rasH2) y ratas en tratamiento con sunitinib.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo
No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios toxicológicos de dosis repetidas realizados en ratas y en monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y de los ovarios, a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloidal en la próstata y en las vesículas seminales, a exposiciones plasmáticas 25 veces la exposición sistémica en humanos.

En ratas, se evidenció mortalidad embrio-fetal como reducciones significativas en el número de fetos vivos, incremento del número de reabsorciones embrionarias, incremento de pérdidas postimplantación, y pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas, a niveles de exposición sistémica 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, el descenso en el peso de úteros grávidos y en el número de fetos vivos se debió a un aumento en el número de reabsorciones embrionarias, incrementos en las pérdidas postimplantación, y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición sistémica 3 veces la exposición sistémica en humanos. El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a ≥5 mg/kg/día consistentes en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas del feto, predominantemente clasificadas como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y que se observaron a una exposición de niveles plasmáticos 5,5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una incidencia incrementada de labio leporino, a niveles de exposición plasmática de 2,7 veces la exposición sistémica en humanos.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas preñadas. La ganancia de peso maternal se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥ 1 mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva maternal a dosis hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada ≥ 2,3 veces el AUC en pacientes a los que se les ha administrado la DDR). Se observaron disminuciones en el peso corporal de las crías durante los periodos pre-destete y post-destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada ≥ 0,9 veces el AUC en pacientes a los que se ha administrado la DDR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cápsulas duras de 12,5 mg
Contenido de la cápsula
Manitol (E421)
Croscarmelosa de sodio
Povidona (K-25)
Estearato de magnesio

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

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

Cápsulas duras de 25 mg
Contenido de la cápsula
Manitol (E421)
Croscarmelosa de sodio
Povidona (K-25)
Estearato de magnesio

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

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

Cápsulas duras de 37,5 mg
Contenido de la cápsula
Manitol (E421)
Croscarmelosa de sodio
Povidona (K-25)
Estearato de magnesio

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

Tinta de impresión
Shellac
Propilenglicol
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro (E172)

Cápsulas duras de 50 mg
Contenido de la cápsula
Manitol (E421)
Croscarmelosa de sodio
Povidona (K-25)
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 impresión
Shellac
Propilenglicol
Hidróxido de sodio
Povidona
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas duras.

Blíster unidosis troquelado de poli(clorotrifluoroetileno)/PVC transparente y lámina de aluminio, recubierto con laca termosellada que contiene 28 x 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sutent 12,5 mg cápsulas duras
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg cápsulas duras
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008
Sutent 50 mg cápsulas duras
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

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

Fecha de la primera autorización: 19/julio/2006
Fecha de la última renovación: 9/noviembre/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

PFIZER Italia S.r.l
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO DE HDPE – CÁPSULAS DE 12,5 mg

1. NOMBRE 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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

FRASCOS DE HDPE – CÁPSULAS DE 12,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sutent 12,5 mg cápsulas duras
sunitinib
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO DE HDPE – CÁPSULAS DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 25 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

FRASCOS DE HDPE – CÁPSULAS DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sutent 25 mg cápsulas duras
sunitinib
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO DE HDPE – CÁPSULAS DE 37,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 37,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

FRASCOS DE HDPE – CÁPSULAS DE 37,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
sunitinib
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO DE HDPE – CÁPSULAS DE 50 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 50 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

FRASCOS DE HDPE – CÁPSULAS DE 50 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sutent 50 mg cápsulas duras
sunitinib
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR BLÍSTER – CÁPSULAS DE 12,5 mg

1. NOMBRE 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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER – CÁPSULAS DE 12,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 12,5 mg cápsulas duras
sunitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR BLÍSTER – CÁPSULAS DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 25 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER – CÁPSULAS DE 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 25 mg cápsulas duras
sunitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR BLÍSTER – CÁPSULAS DE 37,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 37,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER – CÁPSULAS DE 37,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 37,5 mg cápsulas duras
sunitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR BLÍSTER – CÁPSULAS DE 50 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 50 mg cápsulas duras
sunitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/347/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sutent 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER – CÁPSULAS DE 50 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sutent 50 mg cápsulas duras
sunitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Sutent 12,5 mg cápsulas duras
Sutent 25 mg cápsulas duras
Sutent 37,5 mg cápsulas duras
Sutent 50 mg cápsulas duras
sunitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sutent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sutent
3. Cómo tomar Sutent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sutent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sutent y para qué se utiliza

Sutent contiene el principio activo sunitinib, el cual es un inhibidor de la protein-quinasa. Se utiliza para el tratamiento del cáncer y actúa mediante la prevención de la actividad de un grupo especial de proteínas que están involucradas en el crecimiento y proliferación de las células cancerosas.

Sutent se utiliza para tratar a adultos con los siguientes tipos de cáncer:

- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un tipo de cáncer del estómago y del intestino, cuando imatinib (otro medicamento antitumoral) ya ha fracasado o cuando no se puede tomar imatinib.
- Carcinoma de células renales metastásico (CCRM), un tipo de cáncer de los riñones que tiene implicaciones en otras partes del cuerpo.
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) (tumores de las células secretoras de hormonas en el páncreas) que han progresado o que no se pueden extirpar con cirugía.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sutent

No tome Sutent

- si es alérgico a sunitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Sutent:

- **Si tiene la tensión arterial alta.** Sutent puede aumentar la tensión arterial. Su médico puede controlar su tensión arterial durante el tratamiento con Sutent, y de ser necesario, se le puede tratar con medicamentos que reducen la tensión arterial.

- **Si tiene o ha tenido alteraciones sanguíneas, problemas de sangrados o moratones.** El tratamiento con Sutent puede dar lugar a un riesgo alto de sangrados o producir cambios en el número de ciertas células de la sangre lo que puede ocasionar anemia o afectar a la capacidad de coagulación de la sangre. Si está tomando warfarina o acenocumarol, medicamentos que diluyen la sangre para evitar trombos, puede haber un mayor riesgo de sangrado. Si durante el tratamiento con Sutent tiene algún sangrado, consulte con su médico.

- **Si tiene problemas de corazón**. Sutent puede causar problemas de corazón. Consulte con su médico si se encuentra muy cansado, se queda sin aliento o si tiene los pies y los tobillos hinchados.

- **Si tiene cambios anormales en el ritmo del corazón.** Sutent puede causar anomalías en el ritmo del corazón. Su médico puede obtener electrocardiogramas para evaluar estos problemas durante el tratamiento con Sutent. Consulte con su médico si durante el tratamiento con Sutent se siente mareado, débil o tiene latidos anormales en el corazón.

- **Si ha tenido algún problema reciente de trombos sanguíneos en venas y/o arterias (tipos de vasos sanguíneos), incluyendo ictus, infarto de miocardio, embolia o trombosis.** Contacte con su médico inmediatamente si tiene síntomas tales como dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, falta de aliento, adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas al hablar, dolor de cabeza o mareo mientras se encuentra en tratamiento con Sutent.

- **Si tiene o ha tenido un aneurisma** (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo.

- **Si sufre o ha sufrido daño en los vasos sanguíneos más pequeños conocido como microangiopatía trombótica (MAT).** Contacte con su médico si experimenta fiebre, fatiga, cansancio, moratones, sangrado, hinchazón, confusión, pérdida de visión y convulsiones.

- **Si tiene problemas en las glándulas tiroides.** Sutent puede causar problemas en las glándulas tiroides. Contacte con su médico si se encuentra cansado con mayor facilidad, tiene habitualmente más frío que otras personas o su voz se vuelve más grave mientras está tomando Sutent. Antes del tratamiento con Sutent se debe controlar la función tiroidea y de manera periódica mientras lo está tomando. Si su glándula tiroidea no segrega suficiente hormona tiroidea, se le puede tratar con hormona tiroidea sustitutiva.

- **Si tiene o ha tenido alteraciones pancreáticas o trastornos de la vesícula biliar**. Contacte con su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas: dolor en la zona del estómago (parte alta del abdomen), náuseas, vómitos y fiebre. Estos pueden estar causados por inflamación del páncreas o de la vesícula biliar.

- **Si tiene o ha tenido problemas de hígado.** Contacte con su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas en el hígado durante el tratamiento con Sutent: prurito, ojos o piel amarillos, orina oscura y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago. Su médico debe hacerle análisis de sangre para monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con Sutent, así como cuando esté clínicamente indicado.

- **Si tiene o ha tenido problemas de riñón.** Su médico monitorizará su función renal.

- **Si se va a someter a una cirugía o si ha tenido una operación recientemente.** Sutent puede afectar la manera de cicatrización de las heridas. Si se va a someter a una operación, por lo general dejará de tomar Sutent. Su médico decidirá cuándo empezar con Sutent de nuevo.

- **Antes de iniciar el tratamiento con Sutent es posible que se le aconseje una revisión dental**
  - Si tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o el maxilar, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o una sensación de pesadez en el maxilar, o de que se le mueve algún diente, dígaselo de inmediato a su médico y a su dentista.
  - Si necesita hacerse un tratamiento dental invasivo o una cirugía dental, dígale a su dentista que está en tratamiento con Sutent, particularmente si además está en tratamiento o ha sido tratado con bifosfonatos por vía intravenosa. Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para evitar complicaciones en los huesos que pueden ocurrir por alguna otra situación médica.

- **Si tiene o ha tenido trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Durante el tratamiento con este medicamento se puede producir "pioderma gangrenoso" (ulceración dolorosa de la piel) o "fascitis necrotizante" (infección de la piel/los tejidos blandos que se propaga con rapidez y puede resultar mortal). Contacte con su médico inmediatamente si aparecen síntomas de infección alrededor de una lesión de la piel, tales como fiebre, dolor, enrojecimiento, hinchazón o salida de pus o sangre. Esta reacción es generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado, asociados al uso de sunitinib, casos de erupción cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) que tenían inicialmente el aspecto de manchas rojizas parecidas a dianas o de manchas circulares, a menudo acompañadas de ampollas centrales en el tronco. Dicha erupción puede progresar hasta formar ampollas diseminadas o hasta provocar la descamación de la piel, y pueden ser amenazantes para la vida. Consulte inmediatamente a su médico si usted desarrolla una erupción cutánea o los síntomas cutáneos indicados.

- **Si tiene o ha tenido convulsiones.** Si tiene la presión arterial alta, dolor de cabeza o pérdida de visión, notifíqueselo a su médico tan pronto como sea posible.

- **Si tiene diabetes.** 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 azúcar bajo en sangre. Informe a su médico tan pronto como sea posible si experimenta signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en la sangre (fatiga, palpitaciones, sudoración, hambre y pérdida del conocimiento).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Sutent en población de edad inferior a 18 años.

Otros medicamentos y Sutent

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar los niveles de Sutent en su organismo. Debe informar a su médico si está tomando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:
- ketoconazol, itraconazol – utilizados para tratar infecciones fúngicas
- eritromicina, claritromicina, rifampicina – utilizados para tratar infecciones
- ritonavir – utilizado para tratar el SIDA
- dexametasona – un corticoesteroide utilizado para diversas enfermedades (tales como trastornos alérgicos/respiratorios o enfermedades de la piel)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital – utilizados para tratar la epilepsia y otras enfermedades neurológicas

- hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum)* – utilizada para el tratamiento de la depresión y la ansiedad

Toma de Sutent con alimentos y bebidas

Debe evitar tomar zumo de pomelo mientras se encuentre en tratamiento con Sutent.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar una medida anticonceptiva fiable durante el tratamiento con Sutent.

Si está dando el pecho a su hijo, informe a su médico. No debe dar el pecho 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.

Sutent contiene sodio

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

3. Cómo tomar Sutent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico establecerá la dosis correcta para usted dependiendo del tipo de cáncer que se vaya a tratar. Si va a recibir tratamiento para:
- GIST o CCRM: la dosis habitual es de 50 mg una vez al día durante 28 días (4 semanas), seguido por 14 días (2 semanas) de descanso (sin medicación) en ciclos de 6 semanas.
- pNET: la dosis habitual es de 37,5 mg una vez al día sin periodo de descanso.

Su médico le indicará la dosis adecuada que necesita tomar, así como también si necesita suspender el tratamiento con Sutent y en qué momento.

Sutent puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Sutent del que debe

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 las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de estos efectos adversos graves (ver también **Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sutent**):

Problemas de corazón. Consulte con su médico si se encuentra muy cansado, se queda sin aliento o si tiene los pies y los tobillos hinchados. Pueden ser síntomas de problemas de corazón que pueden incluir insuficiencia cardiaca y problemas del músculo cardiaco (cardiomiopatía).

Problemas pulmonares o respiratorios. Consulte con su médico si desarrolla tos, dolor en el pecho, aparición repentina de problemas para respirar o expectora sangre. Pueden ser síntomas de una situación denominada embolismo pulmonar que ocurre cuando los coágulos de sangre viajan a los pulmones.

Alteraciones en el riñón. Consulte con su médico si experimenta una alteración en la frecuencia o una ausencia de orina, ya que pueden ser síntomas de insuficiencia renal.

Sangrados. Consulte con su médico si tiene alguno de estos síntomas o un problema de sangrado grave durante el tratamiento con Sutent: estómago (abdomen) dolorido o hinchado; vomita sangre; tiene heces negras y viscosas; orina con sangre; tiene dolor de cabeza o algún cambio en su estado mental; tos con sangre o esputos sanguinolentos de los pulmones o las vías respiratorias.

Destrucción del tumor produciendo una perforación en el intestino. Consulte con su médico si tiene dolor abdominal grave, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en heces o cambios en los hábitos de deposición.

Otros efectos adversos con Sutent pueden incluir:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (por ejemplo, neutrófilos).
- Dificultad para respirar.
- Tensión arterial alta.
- Cansancio extremo, pérdida de fuerza.
- Hinchazón rápida de tejidos causada por líquidos debajo de la piel y alrededor del ojo, erupción alérgica grave.
- Dolor/irritación bucal, llagas en la boca/inflamación/sequedad en la boca, trastornos del sentido del gusto, molestias en el estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor/hinchazón abdominal, pérdida/disminución del apetito.
- Disminución de la actividad de la glándula tiroides (hipotiroidismo).
- Mareo.
- Dolor de cabeza.
- Sangrado de la nariz.
- Dolor de espalda, dolor de las articulaciones.
- Dolor en brazos y piernas.
- Piel amarilla/decoloración de la piel, exceso de pigmentación de la piel, cambio en el color de pelo, erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, erupción, sequedad de la piel.
- Tos.
- Fiebre.
- Dificultad para conciliar el sueño.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.
- Falta de riego sanguíneo al músculo cardiaco debido a la obstrucción o constricción de las arterias coronarias.
- Dolor en el pecho.
- Disminución en la cantidad de sangre que bombea el corazón.
- Retención de líquidos incluido alrededor de los pulmones.
- Infecciones.
- Complicación de una infección grave (la infección está presente en el torrente sanguíneo) que puede causar daño tisular, insuficiencia orgánica y muerte.
- Nivel de azúcar disminuido en sangre (ver sección 2).
- Pérdida de proteínas en la orina que puede provocar hinchazón.
- Síndrome pseudogripal.
- Alteración de los análisis de sangre incluyendo las enzimas del páncreas y del hígado.
- Nivel elevado de ácido úrico en sangre.
- Hemorroides, dolor en el recto, sangrado gingival, dificultad para tragar o incapacidad para tragar.
- Sensación de quemazón o dolor en la lengua, inflamación del revestimiento del tracto digestivo, exceso de gases en el estómago o en el intestino.
- Pérdida de peso.
- Dolor musculoesquelético (dolor en músculos y huesos), debilidad, fatiga muscular, dolor muscular, espasmos musculares.
- Sequedad nasal, congestión nasal.
- Excesiva producción de lágrimas.
- Sensación anormal en la piel, picor, piel escamosa e inflamada, ampollas, acné, cambio de color de las uñas, caída del cabello.
- Sensación anormal en las extremidades.
- Sensibilidad anormalmente disminuida/aumentada, especialmente al tacto.
- Ardor de estómago.
- Deshidratación.
- Sofocos.
- Coloración anormal de la orina.
- Depresión.
- Escalofríos.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- Infección potencialmente mortal de tejidos blandos, incluyendo la región ano-genital (ver sección 2).
- Accidente cerebrovascular.
- Infarto de miocardio causado por la interrupción o la disminución del riego sanguíneo al corazón.
- Cambios en la actividad eléctrica o ritmo anormal del corazón.
- Líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- Insuficiencia hepática.
- Dolor de estómago (abdomen) causado por la inflamación del páncreas.
- Destrucción del tumor produciendo un agujero en el intestino (perforación).
- Inflamación (hinchazón y enrojecimiento) de la vesícula biliar, asociada o no a cálculos biliares.
- Tubo anormal como si fuera un conducto desde una cavidad corporal normal a otra cavidad corporal o a la piel.
- Dolor en la boca, los dientes y/o el maxilar, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o una sensación de pesadez en el maxilar, o de que se le mueve algún diente. Todos ellos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis), ver sección 2.
- Sobreproducción de hormonas tiroideas que incrementan la cantidad de energía que el organismo consume en reposo.

- Problemas con la cicatrización de las heridas tras cirugía.
- Nivel elevado en sangre de una enzima (creatinfosfoquinasa) del músculo.
- Reacción excesiva a un alérgeno, incluyendo alergia al polen, erupción cutánea, picazón en la piel, urticaria, hinchazón de partes del cuerpo y dificultad para respirar.
- Inflamación del colon (colitis, colitis isquémica).

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- Reacción cutánea y/o de las membranas mucosas grave (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Síndrome de lisis tumoral (SLT) – el SLT engloba una serie de complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer. Estas complicaciones están causadas por los productos liberados por las células cancerígenas que mueren, y pueden ser las siguientes: náuseas, falta de aliento, latido cardiaco irregular, calambres musculares, convulsiones, oscurecimiento de la orina y cansancio, asociados a unos resultados analíticos del laboratorio anormales (niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo, y niveles bajos de calcio en sangre) que pueden dar lugar a cambios en la función renal y a insuficiencia renal aguda.
- Rotura anormal de los músculos que puede conducir a problemas en el riñón (rabdomiolisis).
- Cambios anormales en el cerebro que pueden provocar una serie de síntomas que incluyen dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de la visión (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).
- Ulceración dolorosa de la piel (pioderma gangrenoso).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Inflamación de la glándula tiroides.
- Daño en los vasos sanguíneos más pequeños conocido como microangiopatía trombótica (MAT).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Falta de energía, confusión, somnolencia, pérdida del conocimiento/coma: estos síntomas pueden ser signos de toxicidad cerebral provocada por unos niveles elevados de amoníaco en la sangre (encefalopatía hiperamonémica).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sutent

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, el frasco y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de haber sido abierto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sutent

Sutent 12,5 mg cápsulas duras

El principio activo es sunitinib. Cada cápsula contiene malato de sunitinib equivalente a 12,5 mg de sunitinib. Los demás componentes son:
- *Contenido de la cápsula*: manitol (E421), croscarmelosa sódica, povidona (K-25) y estearato de magnesio.
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171).
- *Tinta de impresión*: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171).

Sutent 25 mg cápsulas duras

El principio activo es sunitinib. Cada cápsula contiene malato de sunitinib equivalente a 25 mg. Los demás componentes son:
- *Contenido de la cápsula*: manitol (E421), croscarmelosa sódica, povidona (K-25) y estearato de magnesio.
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).
- *Tinta de impresión*: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171).

Sutent 37,5 mg cápsulas duras

El principio activo es sunitinib. Cada cápsula contiene malato de sunitinib equivalente a 37,5 mg. Los demás componentes son:
- *Contenido de la cápsula*: manitol (E421), croscarmelosa sódica, povidona (K-25) y estearato de magnesio.
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).
- *Tinta de impresión*: shellac, propilenglicol, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E172).

Sutent 50 mg cápsulas duras

El principio activo es sunitinib. Cada cápsula contiene malato de sunitinib equivalente a 50 mg. Los demás componentes son:

- *Contenido de la cápsula*: manitol (E421), croscarmelosa sódica, povidona (K-25) y estearato de magnesio.
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).
- *Tinta de impresión*: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Sutent 12,5 mg se presenta en cápsulas duras de gelatina con una tapa de color naranja y un cuerpo de color naranja, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 12.5 mg” en el cuerpo, conteniendo gránulos de color amarillo a naranja.

Sutent 25 mg se presenta en cápsulas duras de gelatina con una tapa de color caramelo y un cuerpo de color naranja, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 25 mg” en el cuerpo, conteniendo gránulos de color amarillo a naranja.

Sutent 37,5 mg se presenta en cápsulas duras de gelatina con una tapa de color amarillo y un cuerpo de color amarillo, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta negra en la tapa y “STN 37.5 mg” en el cuerpo, conteniendo gránulos de color amarillo a naranja.

Sutent 50 mg se presenta en cápsulas duras de gelatina con una tapa de color caramelo y un cuerpo de color caramelo, con la palabra “Pfizer” impresa con tinta blanca en la tapa y “STN 50 mg” en el cuerpo, conteniendo gránulos de color amarillo a naranja.

Está disponible en frascos de plástico de 30 cápsulas y en blísteres unidosis troquelados conteniendo 28 x 1 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Italia S.r.l.
Via del Commercio – Zona Industriale
63100 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.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer spol. s.r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.:+ 357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

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

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.