

**SUNITINIB VARIFARMA**  
L-malato de Sunitinib 12,5mg/25mg/50mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Argentina

VIA ORAL

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de Unitiob 12,5 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	12,50
mg	
Manitol	28,10
mg	
Croscarmelosa sódica	2,50
mg	
Povidona K-30	2,10
mg	
Esterato de magnesio	0,60
mg	

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de Unitiob 25,0 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	25,00
mg	
Manitol	56,20
mg	
Croscarmelosa sódica	5,00
mg	
Povidona K-30	4,20
mg	
Esterato de magnesio	1,20
mg	

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (CI47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (CI15985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de Unitiob 50,0 mg contiene:

Sunitinib (como sal L-malato)	50,00
mg	
Manitol	112,40
mg	
Croscarmelosa sódica	10,00
mg	
Povidona K-30	8,40
mg	
Esterato de magnesio	2,40
mg	

La cápsula dura está compuesta por: Carmoisina (CI 14720), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

**ACCION TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteína cinasa, código ATC: L01XE04.

**INDICACIONES**

SUNITINIB VARIFARMA está indicado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de Imatinib o de la intolerancia al mismo.

SUNITINIB VARIFARMA está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC).

SUNITINIB VARIFARMA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía.

SUNITINIB VARIFARMA está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET bien diferenciados, no resecables, localmente avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad).

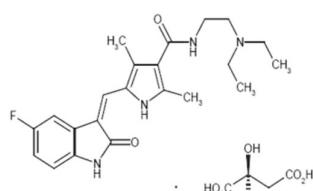
**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descripción**

SUNITINIB VARIFARMA (L-malato de Sunitinib) es suministrado como cápsulas duras conteniendo la cantidad de L-malato de Sunitinib equivalente a 12,5 mg, 25,0 mg o 50,0 mg

de Sunitinib base libre, conjuntamente con Manitol, Croscarmelosa sódica, Povidona K-30 y Esterato de Magnesio como ingredientes inactivos.

**SUNITINIB VARIFARMA**, L-malato de Sunitinib, de administración oral, es un inhibidor multicinasa que actúa sobre varios receptores de la tirosina cinasa. El L-malato de Sunitinib se denomina químicamente como la sal (1:1) del ácido 2 (S)-hidroxibutanodioico (ácido L-málico) con la N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida). La fórmula molecular es C22H27FN4O2 • C4H6O5 y el peso molecular es 532,6 Dalton. La estructura química del L-malato de Sunitinib es:



El L-malato de Sunitinib es un polvo naranja a amarillo con un *pKa* de 8,95. La solubilidad del L-malato de Sunitinib en medios acuosos por encima del rango de pH 1,2 a pH 6,8 es superior a 25 mg/mL. El logaritmo del coeficiente de distribución (Octanol/Agua) de pH 7 es 5,2.

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

**Mecanismo de acción**

El L-malato de Sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), alguno de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer. Se evaluó la actividad inhibitoria de Sunitinib contra una variedad de cinasas (> 80 cinasas) y se lo identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRβ), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (sigla en inglés: SCF) KIT, receptor tirosina cinasa tipo fms (FLT3), receptor de los factores estimulantes de colonias tipo 1 (sigla en inglés: CSF-1R), y el receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (RET). La inhibición por parte de Sunitinib de la actividad de estos RTKs se ha demostrado en los ensayos celulares y bioquímicos, y la inhibición de la función se ha demostrado en los ensayos de proliferación celular. El metabolito principal presenta una potencia similar comparada con Sunitinib en los ensayos celulares y bioquímicos.

Sunitinib inhibió la fosforilación de RTKs múltiples (PDGFRβ, VEGFR2, KIT) en xenoinjertos tumorales que expresan objetivos de RTK *in vivo* y demostró la inhibición del crecimiento tumoral o regresión del tumor y/o inhibió las metástasis en algunos modelos experimentales de cáncer. Se demostró que Sunitinib posee la habilidad para inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan blancos irregulares de los RTKs (PDGFR, RET, o KIT) *in vitro* y para inhibir la angiogénesis tumoral *in vivo* dependientes de PDGFRβ y VEGFR2.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La farmacocinética del Sunitinib y del L-malato de Sunitinib se ha evaluado en 135 voluntarios sanos y en 266 pacientes con tumores sólidos.

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) de Sunitinib se observan generalmente entre 6 y 12 horas (Tiempo máximo de concentración en plasma, Tmáx) luego de la administración oral. Las comidas no producen efectos sobre la biodisponibilidad de Sunitinib. Sunitinib puede ingerirse con o sin alimentos.

**Distribución:** La unión de Sunitinib y su metabolito principal a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 95 y 90%, respectivamente, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 - 4000 ng/mL. El volumen aparente de distribución (Vd/F) de Sunitinib fue de 2230 L. En el rango de dosis de 25 - 100 mg, el área bajo la curva (ABC) versus tiempo y la concentración plasmática máxima (Cmax) aumentan proporcionalmente con la dosis.

**Metabolismo:** Sunitinib se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, para producir su metabolito activo principal, el cual es posteriormente metabolizado por la enzima CYP3A4. El metabolito activo principal constituye del 23% al 37% de la exposición total.

**Eliminación:** La principal vía de eliminación es a través de las heces. En un estudio de equilibrio de masa realizado con Sunitinib (14C) en humanos, el 61% de la dosis fue eliminada en las heces, la eliminación renal fue del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales componentes relacionados con el fármaco identificados

en el plasma, orina y heces, representando el 91,5%; 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras agrupadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en la orina y en las heces pero en general no se encontraron en el plasma. El clearance oral total (CL/F) osciló entre 34 y 62 L/h con una variabilidad interpaciente del 40%.

Luego de la administración de una dosis oral única a voluntarios sanos, las vidas medias terminales de Sunitinib y su metabolito activo principal son de aproximadamente 40 a 60 horas y 80 a 110 horas, respectivamente. Con la administración diaria reiterada, Sunitinib se acumula de tres a cuatro veces, mientras que el metabolito principal se acumula de siete a diez veces. Las concentraciones de Sunitinib en el estado basal y de su metabolito activo principal se alcanzan dentro de los 10 a 14 días. Para el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de Sunitinib y su metabolito activo oscilaron entre 62,9 y 101 ng/mL. Ningún cambio

significativo en la farmacocinética de Sunitinib o del metabolito activo principal se observó con la administración diaria reiterada o con ciclos reiterados en los regímenes de dosis evaluadas.

La farmacocinética fue similar en los voluntarios sanos y en las poblaciones de pacientes con tumores sólidos evaluados, incluyendo pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

Los análisis farmacocinéticos de la población, de acuerdo a los datos demográficos, indican que la edad, el peso corporal, el clearance de creatinina, la raza, el sexo o el puntaje del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Grupo Cooperativo de Oncología del Este) no producen efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de Sunitinib o de su metabolito activo principal.

**Insuficiencia hepática:** Las exposiciones sistémicas después de una única dosis de Sunitinib fueron similares en pacientes con deterioro de la función hepática exocrina leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh), comparadas con las de pacientes con la función hepática normal.

**Insuficiencia renal:** La exposición sistémica al Sunitinib luego de una dosis única de cápsulas duras de Sunitinib fue similar en pacientes con deterioro severo de la función renal (ClCr < 30 mL/min) al observado en aquellos con función renal normal (ClCr > 80 mL/min). Aunque el Sunitinib no fue eliminado por hemodiálisis, la exposición sistémica al Sunitinib fue 47% menor en pacientes con ERET en hemodiálisis, comparado con pacientes con función renal normal.

**Niños:** No se ha evaluado la farmacocinética de Sunitinib en pacientes pediátricos.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN 12,5mg/25mg/50mg**

La dosis recomendada de SUNITINIB VARIFARMA para los tumores de estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado (RCC) en una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas.

La dosis recomendada de SUNITINIB VARIFARMA para el tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales (RCC) es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas.

La dosis recomendada de SUNITINIB VARIFARMA para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.

SUNITINIB VARIFARMA puede ser ingerido con o sin alimento.

Si se pierde una dosis, el paciente no debe recibir una dosis adicional. El paciente debe recibir la dosis usual prescrita el día siguiente.

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

**MODIFICACIÓN DE LA DOSIS**

Se recomienda la interrupción de la dosis y/o modificaciones de la dosis, incrementos o reducciones, a razón de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerancia individual.

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 un estudio pNET fue de 50 mg al día. La dosis mínima administrada en el estudio para tratamiento adyuvante de carcinoma de células renales (RCC) fue de 37,5 mg.

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el Ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUNITINIB VARIFARMA a un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y RCC ó 25 mg diarios en pNET, si SUNITINIB VARIFARMA deberá ser

co-administrado con un inhibidor potente de la CYP3A4 (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO, interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los inducidores de la CYP3A4 tales como Rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar un incremento de la dosis de SUNITINIB VARIFARMA a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST y RCC o 62,5 mg en pNET, si SUNITINIB VARIFARMA debe ser co-administrado con un inductor de la CYP3A4. Si la dosis se incrementa, deberá monitorearse al paciente cuidadosamente a fin de evaluar la presencia de toxicidad (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y ADVERTENCIAS Y

PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de SUNITINIB VARIFARMA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato de Sunitinib o a algún otro componente de SUNITINIB VARIFARMA.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Se ha observado hepatotoxicidad en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han notificado muertes.

##### **Hepatotoxicidad**

SUNITINIB VARIFARMA puede ocasionar hepatotoxicidad severa, resultando en insuficiencia hepática o la muerte. La insuficiencia hepática ha ocurrido con una incidencia <1%. Los signos de insuficiencia hepática incluyen ictericia, aumento de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia junto con encefalopatía, coagulopatía y/o insuficiencia renal. Se deben monitorear las pruebas de la función hepática (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], y la bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de SUNITINIB VARIFARMA en caso de reacciones adversas hepáticas de grado 3 ó 4 relacionadas con el medicamento y, en caso en que no se resuelvan, se debe discontinuar el tratamiento. No se debe reiniciar la administración de SUNITINIB VARIFARMA si los pacientes sufren posteriormente cambios severos en las pruebas de la función hepática o presentan signos y síntomas de insuficiencia hepática.

No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT > 2,5 x límite superior normal (LSN) o, en caso de metástasis hepáticas, > 5,0 x LSN.

##### **Eventos Cardiovaseculares**

Descontinuar SUNITINIB VARIFARMA ante la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Interrumpir SUNITINIB VARIFARMA y/o reducir la dosis en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC, con una fracción de eyeción de > 20% pero < 50% por debajo del inicio o por debajo del límite inferior normal, si se obtiene la fracción de eyeción inicial.

En pacientes sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar una evaluación inicial de la fracción de eyeción. Controle cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva mientras reciben SUNITINIB VARIFARMA. También se deben considerar las evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) mientras estos pacientes reciben SUNITINIB VARIFARMA.

Fueron reportados eventos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de los cuales fueron fatales.

En pacientes tratados con cápsulas duras de Sunitinib (N=7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 3% de los pacientes

Experimentaron insuficiencia cardíaca; 71% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, fueron documentados como recuperados. Se reportó insuficiencia cardíaca fatal en el 1% de los pacientes.

En el estudio de tratamiento adyuvante de RCC, 11 pacientes en cada grupo experimentaron una fracción de eyeción disminuida que cumplió con los criterios de CTCAE de Grado 2 (FEVI 40 - 50% y una disminución del 10 -19% desde el inicio).

Ningún paciente tuvo una disminución de Grado 3-4 en la fracción de eyeción. Las fracciones de eyeción de tres pacientes en el grupo que tomo Sunitinib y dos pacientes en el grupo placebo no regresaron a ~ 50% o al inicio, en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió cápsulas duras de Sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Los pacientes que presentaron eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de Sunitinib, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina severa/inestable), injerto de bypass de la arteria coronaria/periférica, ICC sintomática, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, o embolia pulmonar fueron

excluidos de los estudios clínicos con cápsulas duras de Sunitinib. Se desconoce si los pacientes con estas condiciones concomitantes pueden tener alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga.

##### **Prolongación de intervalo QT y torsión de puntas.**

SUNITINIB VARIFARMA puede causar prolongamiento del intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, incluyendo torsión de puntas. La torsión de puntas se ha observado en < 0,1% de los pacientes expuestos a Sunitinib.

Controlar a los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que se encuentran bajo tratamiento antiarrítmico, pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteraciones de los electrolitos. Al administrar Sunitinib, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (Magnesio, Potasio) durante el tratamiento. Los tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la CYP3A4, pueden producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de Sunitinib, y la reducción de la dosis de SUNITINIB VARIFARMA debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

##### **Hipertensión**

Monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos en cuanto sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En caso de hipertensión severa, se recomienda la suspensión temporal de SUNITINIB VARIFARMA hasta que la hipertensión esté controlada. En pacientes tratados con cápsulas duras de Sunitinib (N=7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 29% de los pacientes experimentaron hipertensión. Se informó hipertensión de grado 3 en el 7% de los pacientes y se informó hipertensión de grado 4 en el 0,2% de los pacientes.

##### **Eventos hemorrágicos y perforación de vísceras**

Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia posterior a la comercialización, siendo alguno de ellos fatales, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales.

En pacientes tratados con cápsulas duras de Sunitinib (N=7527) para GIST, RCC avanzado, tratamiento adyuvante de RCC y pNET, 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% de los pacientes experimentaron un evento de Grado 3 o 4. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común y la hemorragia gastrointestinal fue el evento Grado \_ 3 más común.

Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratadas con Sunitinib cápsulas duras. Estos eventos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de tumores pulmonares pueden presentarse como hemorragia pulmonar o hemoptisis severa con riesgo de vida. Se observaron casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos fatales, en estudios clínicos y también se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib para RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. SUNITINIB VARIFARMA no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón. La evaluación clínica de estos eventos debe incluir recuentos sanguíneos completos seriados y exámenes físicos.

Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces fatales, incluyendo perforaciones gastrointestinales, se han reportado en pacientes con tumores malignos intraabdominales tratados con Sunitinib cápsulas duras.

##### **Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

Ocurrieron casos de SLT, algunos con desenlace fatal, en los ensayos clínicos y se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización, primariamente en pacientes con carcinoma de células renales o GIST tratados con cápsulas duras de Sunitinib. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Monitorear estos pacientes de cerca y tratados en base a la clínica.

##### **Microangiopatía trombótica**

Ocurrieron casos con Sunitinib en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización; ya sea como monoterapia y en combinación con Bevacizumab; microangiopatía trombótica (MAT), que incluye púrpura trombocitopenia trombótica y síndrome urémico-hemolítico, y que puede provocar insuficiencia renal o dar como resultado un desenlace fatal. Se debe discontinuar el tratamiento con Sunitinib en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado revisión de los efectos de la MAT luego de la discontinuación del tratamiento.

##### **Proteinuria**

Se han reportado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Algunos de ellos dieron como resultado insuficiencia renal y desenlaces fatales. Vigile a los pacientes para observar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. Realice análisis de orina en el momento

basal y periódicos durante el tratamiento, con mediciones de seguimiento de proteínas en la orina de 24 horas como se indica clínicamente.

Interrumpa la administración de SUNITINIB VARIFARMA y reduzca la dosis durante la presencia de 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe SUNITINIB VARIFARMA en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de \_ 3 gramos de proteínas en la orina a pesar de haber reducido la dosis. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad de un tratamiento continuado con Sunitinib en pacientes con proteinuria de moderada a severa.

##### **Toxicidades dermatológicas**

Se han reportado casos de reacciones cutáneas severas, entre ellas eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de los cuales fueron fatales. En caso de que surgiieran signos o síntomas de EM, SSJ o NET (por ej. Erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), discontinúe el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA. Si se sospecha de un diagnóstico de SSJ o NET, no debe reincidir el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA.

Se han reportado casos de fascitis necrotizante, que incluyeron casos fatales, en pacientes tratados con Sunitinib, incluso del perineo y secundaria a la formación de fistula. Discontinúe SUNITINIB VARIFARMA en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante.

##### **Disfunción tiroidea**

Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA.

Debe controlarse atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea, incluido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA. A los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe realizar un monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y deben ser tratados de acuerdo a la práctica médica estándar.

Casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, fueron reportados en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

##### **Hipoglucemia**

Sunitinib puede generar hipoglucemia sintomática, que podría llevar a la pérdida de conciencia o requerir hospitalización. En los ensayos clínicos se observó hipoglucemia en 2% de los pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tratados con Sunitinib y en aproximadamente 10% de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con Sunitinib. En el estudio del tratamiento adyuvante para RCC, ningún paciente experimentó hipoglucemia. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con cápsulas duras de Sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa anormales preexistentes en todos los pacientes que experimentaron hipoglucemia. La reducción en los niveles de glucosa en sangre,

puede empeorar en pacientes diabéticos. Se deben monitorear los niveles de glucosa en sangre regularmente, durante y luego de discontinuar el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA.

Evalué si debe ajustarse la dosis de drogas antidiabéticas, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

##### **Osteonecrosis maxilar (ONM)**

Se observó ONM en estudios clínicos y se reportaron casos en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar. Considere la odontología preventiva antes del tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA. Si es posible, evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA, particularmente en pacientes que reciben terapia con bifosfonato por vía intravenosa.

##### **Cicatrización de heridas**

Se han reportado casos de trastornos a la cicatrización de heridas durante la terapia con Sunitinib. Como medida de precaución, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA en pacientes que deben someterse a procedimientos de cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación al momento de reinicio del tratamiento después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reiniciar la terapia con SUNITINIB VARIFARMA después de una cirugía mayor debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía.

##### **Toxicidad embriofetal**

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, SUNITINIB VARIFARMA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de Sunitinib a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad a aproximadamente 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas (DDR) de 50 mg/día respectivamente.

Aconseja a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Aconseja a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y durante 4 semanas después de la dosis final (consulte Propiedades Farmacodinámicas y Uso en poblaciones especiales).

#### Efectos sobre la capacidad de conducción y utilizar máquina

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.

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

##### Inhibidores de CYP3A4:

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el Ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de Sunitinib con Ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, dio como resultado aumentos del 49% y del 51% en los valores combinados (Sunitinib + el metabolito activo principal) de Cmax y ABCO<sub>-</sub>, respectivamente, luego de una dosis única de Sunitinib en voluntarios sanos.

La administración concomitante de Sunitinib con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4 [por ejemplo, Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina, Voriconazol] puede aumentar las concentraciones de Sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Unitib cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

##### Inductores de la CYP3A4:

Los inductores de la CYP3A4 tales como Rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática nulo o mínimo. La administración en forma conjunta de Sunitinib con el inductor potente de la CYP3A4, Rifampicina, dio como resultado una reducción del 23% y del 46% en los valores combinados (Sunitinib + metabolito activo principal) de Cmax y ABCO<sub>-</sub>, respectivamente, luego de una dosis única de Sunitinib cápsulas duras en voluntarios sanos.

La administración conjunta de Sunitinib con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital, Hierba de San Juan (hipérico)] puede disminuir las concentraciones de Sunitinib. La Hierba de San Juan (hipérico) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib de manera impredecible. Los pacientes que reciben Sunitinib no deben ingerir Hierba de San Juan (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de Sunitinib cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

##### Estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP:

Los estudios *in vitro* indicaron que el Sunitinib no induce ni inhibe las principales enzimas CYP. Los estudios *in vitro* llevados a cabo en los microsomas hepáticos humanos y en hepatocitos, sobre la actividad de CYP en las isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, y CYP4A9/11, indicaron que Sunitinib y su metabolito activo principal probablemente no tengan una interacción medicamentosa clínicamente relevante con las drogas que pueden ser metabolizadas por estas enzimas.

#### USO EN POBLACIONES ESPECIALES

##### EMBARAZO

###### Resumen de riesgo

En base a estudios de reproducción en animales y su mecanismo de acción, Sunitinib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada (ver Propiedades Farmacodinámicas). No se cuenta con estudios en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a la droga.

En estudios animales de desarrollo y toxicidad reproductiva, la administración oral de Sunitinib a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en teratogenicidad (embriofetalidad, malformaciones craneales y esqueléticas) a 5,5 y 0,3 veces la exposición clínica sistémica (ABC) a las dosis diarias recomendadas en pacientes (DDR), respectivamente. Aconseja a las mujeres embarazadas o las

mujeres con potencial reproductivo, sobre el peligro potencial para el feto. El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

###### Datos

###### Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, a las ratas hembras se les administró Sunitinib oral (0,5; 1,5; 5,0 mg/kg/día) durante 21 días antes del apareamiento y durante 7 días después del apareamiento. Se observó embriofetalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR de 50 mg/día). En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario, se administró Sunitinib oral a ratas gestantes (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y a conejos (0,5; 1,0; 5,0; 20,0 mg/kg/día) durante el periodo de organogénesis.

En ratas, se observó embriofetalidad y malformaciones esqueléticas de las costillas y las vértebras a la dosis de 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 5,5 veces la exposición sistémica ABC; combinado de Sunitinib + metabolito activo primario); en pacientes a los que se administró la DDR). No se observaron efectos fetales adversos en ratas a dosis \_ 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). En conejos, se observó embriofetalidad a 5,0 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR) y se observaron malformaciones craneofaciales (labio leporino y paladar hendido) a \_ 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces el ABC en pacientes a los que se administró la RDD de 50 mg/día).

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas. Las ganancias de peso corporal materno se redujeron durante la gestación y la lactancia a dosis \_ 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR). A 3,0 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a los que se administró la DDR), se observaron pesos neonatales reducidos al nacer que persistieron en las crías de ambos sexos durante el predestete y en los machos durante el periodo postdestete. No se observaron efectos adversos en el desarrollo a dosis \_ 1,0 mg/kg/día.

###### Lactancia

No hay información sobre la presencia de Sunitinib y sus metabolitos en la leche humana. Sunitinib y sus metabolitos se excretaron en leche de rata a concentraciones hasta 12 veces mayores que en el plasma (ver Datos). Debido al potencial de reacciones adversas graves en los infantes amamantados de pacientes que reciben Sunitinib, aconseja a las mujeres que amamantan no amamantar durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

###### Datos

###### Datos en animales

En las ratas hembras a las que se les administró 15,0 mg/kg durante el periodo de amamantamiento, Sunitinib y sus metabolitos se excretaron en la leche con concentraciones de hasta 12 veces más altas que en el plasma.

###### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

En base a los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, SUNITINIB VARIFARMA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Embarazo y Características farmacológicas).

###### Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA.

###### Anticoncepción

###### Mujeres

Aconseja a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

###### Hombres

En base a los hallazgos de los estudios de reproducción animal, aconseja a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y durante 7 semanas después de la última dosis.

###### Fertilidad

En base a los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA (ver Toxicología no clínica).

#### USO EN PEDIATRÍA

La seguridad y eficacia de Sunitinib cápsulas duras en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Se observó displasia físeal en monos Cynomolgus con placas de crecimiento abiertas tratados durante \_ 3 meses (dosis de 3 meses de 2,0, 6,0, 12,0 mg/kg/día; 8 ciclos de dosis de 0,3; 1,5; 6,0 mg/kg/día) con Sunitinib con dosis que fueron > 0,4 veces la DDR basada en la exposición sistémica (AUC). En ratas en periodo de desarrollo tratadas continuamente durante 3 meses (1,5; 5,0 y 15,0 mg/kg) o 5 ciclos (0,3; 1,5 y 6,0 mg/kg/día), las anomalidades óseas consistieron en engrosamiento del cartílago epifisiario del fémur y un aumento de fractura de tibia con dosis \_ 5,0 mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR basada en la AUC). Además se observaron caries dentales en ratas con > 5,0 mg/kg. La incidencia y gravedad de la displasia físeal estuvieron relacionadas con las dosis y fueron reversibles cuando se terminó el tratamiento, sin embargo no sucedió lo mismo con los hallazgos a nivel dental. No se observó ningún nivel sin efectos en los monos tratados continuamente durante 3 meses, pero fue con 1,5 mg/kg/día cuando se los trató intermitentemente durante 8 ciclos. En ratas el nivel sin efectos en los huesos fue \_ 2,0 mg/kg/día.

#### USO EN ANCIANOS

De los 825 pacientes que recibieron cápsulas duras de Sunitinib en los estudios clínicos de GIST o RCC de metastásico, 277 pacientes (34%) tenían 65 años de edad o más. En el estudio pNET, 22 pacientes (27%) de los que recibieron cápsulas duras de Sunitinib tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los ancianos.

Entre los 158 pacientes de al menos 65 años que recibieron cápsulas duras de Sunitinib o placebo para RCC, el coeficiente de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad fue de 0,59 (IC del 95%: 0,36; 0,95). Entre los pacientes de 65 años en adelante que recibieron cápsulas duras de Sunitinib o placebo para RCC, 50 pacientes (16%) en el grupo que recibieron cápsulas duras de Sunitinib experimentaron una reacción adversa de Grado 3-4, en comparación con 15 pacientes (5%) en el grupo placebo.

#### DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

No se requiere ajustar la dosis de inicio cuando se administra Unitib a pacientes con deterioro de la función renal leve (ClCr 50 - 80 mL/min), moderado (ClCr 30 < 50 mL/min) o severo (ClCr < 30 mL/min) que no están en diálisis. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Sin embargo, comparado con los pacientes con función renal normal, la exposición a Sunitinib es 47% menor en pacientes con ERET en hemodiálisis. Por esta razón, las dosis subsiguientes pueden ser incrementadas gradualmente hasta duplicar la inicial en base a la seguridad y tolerabilidad individual.

#### DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se les administra Sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El Sunitinib y su metabolito primario son metabolizados principalmente por el hígado. La exposición sistémica después de la administración de una única dosis de Sunitinib en pacientes con deterioro hepático leve o moderado

(Clases A o B de Child-Pugh) resultó similar en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. Sunitinib no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). Los estudios en pacientes oncológicos han excluido a pacientes con niveles de ALT o AST > 2,5 x LSN ó > 5,0 x LSN a causa de metástasis hepáticas.

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

##### Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad. Recomienda a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones).

##### Eventos cardiovesselares

Recomienda a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y Precauciones).

##### Prolongación QT y torsión de puntas

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de síncope, síntomas pre-síncope y palpitaciones cardíacas (ver Advertencias y precauciones).

##### Hipertensión

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión. Aconseje a los pacientes que se sometan a un control de la presión arterial de rutina y que se comuniquen con su médico si la presión arterial está elevada o si experimentan signos o síntomas de hipertensión (ver Advertencias y Precauciones).

#### Eventos hemorrágicos

Informe a los pacientes que SUNITINIB VARIFARMA puede causar sangrado severo. Recomiende a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico para detectar hemorragias o síntomas de sangrado (ver Advertencias y Precauciones).

#### Trastornos gastrointestinales

Aconseje a los pacientes que los trastornos gastrointestinales con diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento pueden desarrollarse durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y buscar atención médica inmediata si experimentan dolor abdominal persistente o severo, porque se han notificado casos de perforación gastrointestinal y fistula en pacientes que toman Sunitinib cápsulas duras (ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

#### Efectos Dermatológicos y Toxicidades

Informe a los pacientes que pueden ocurrir despigmentaciones del cabello o la piel durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA debido al color del medicamento (amarillo). Otros posibles efectos dermatológicos pueden incluir sequedad, grosor o agrietamiento de la piel, ampollas o sarpullido en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se han informado toxicidades dermatológicas severas que incluyen el síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Eritema multiforme y Fasctis necroante. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si se producen reacciones dermatológicas graves (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas).

#### Disfunción tiroidea

Informe a los pacientes que SUNITINIB VARIFARMA puede causar disfunción tiroidea. Aconseje al paciente que se comunique con su médico si aparecen síntomas de una función tiroidea anormal (ver Advertencias y Precauciones).

#### Hipoglucemia

Informe a los pacientes que SUNITINIB VARIFARMA puede causar hipoglucemia grave y puede ser más grave en pacientes con diabetes que toman medicamentos antidiabéticos. Informar a los pacientes sobre los signos, síntomas y riesgos asociados con la hipoglucemia. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si aparecen signos o síntomas graves de hipoglucemia (ver Advertencias y precauciones).

#### Osteonecrosis de la mandíbula

Aconseje a los pacientes que consideren la odontología preventiva antes del tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA. Informe a los pacientes que reciben Sunitinib, en particular los que reciben bifosfonatos, que eviten procedimientos dentales invasivos si es posible (ver Advertencias y precauciones).

Si es posible, evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA, particularmente en pacientes que reciben terapia con bifosfonato por vía intravenosa.

#### Medicaciones concomitantes

Aconseje a los pacientes que informen a su médico del consumo de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos dietéticos (ver Interacciones farmacológicas).

#### Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres que informen a su médico si están embarazadas o planean quedar embarazadas. Informe a los pacientes sobre el riesgo para el feto y la posible pérdida del embarazo (ver Uso en poblaciones especiales).

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de recibir la última dosis de SUNITINIB VARIFARMA (ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones especiales).

Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 semanas después de recibir la última dosis de SUNITINIB VARIFARMA (ver Advertencias y Precauciones y Uso en poblaciones especiales).

#### Lactancia

Aconseje a las mujeres lactantes de no amamantar durante el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA y durante al menos 4 semanas después de la última dosis (ver Uso en poblaciones especiales).

#### Esterilidad

Informe a los pacientes que la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con SUNITINIB VARIFARMA (ver Uso en poblaciones especiales y Toxicología no clínicas).

Pérdida de dosis Informe a los pacientes que pierdan una dosis de SUNITINIB VARIFARMA en menos de 12 horas que tomen la dosis omitida de inmediato. Informe a los pacientes que pierden una dosis de SUNITINIB VARIFARMA por más de 12 horas, que tomen la próxima dosis programada a su horario habitual.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en otras secciones de ese prospecto.

- Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Eventos cardiovasculares (ver Advertencias y Precauciones)
- Prolongación del intervalo QT y torsión de puntas (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipertensión (ver Advertencias y Precauciones)
- Eventos Hemorrágicos (ver Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) (ver Advertencias y Precauciones)
- Microangiopatía trombótica (ver Advertencias y Precauciones)
- Proteinuria (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidades dermatológicas (ver Advertencias y Precauciones)
- Disfunción tiroidea (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipoglucemias (ver Advertencias y Precauciones)
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (ver Advertencias y Precauciones)
- Cicatrización de heridas (ver Advertencias y Precauciones)

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Sunitinib cápsulas duras posterior a su aprobación. Estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, por lo que no siempre es posible calcular en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** Hemorragia asociada con trombocitopenia\*. Se recomienda la suspensión del tratamiento con Unitiob. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante.

**Trastornos gastrointestinales:** Esofagitis.

**Trastornos hepatobiliares:** Colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa.

**Trastornos del sistema inmune:** Reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema.

**Infecciones e infestaciones:** Infección seria (con o sin neutropenia)\*. Las infecciones más comúnmente observadas con el tratamiento con Sunitinib incluyen infecciones respiratorias, del tracto urinario, cutáneas y sepsis/shock séptico.

**Trastornos musculosqueléticos y del tejido conectivo:** Formación de fistulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión\*, miopatía y/o rhabdomiolisis con o sin falla renal aguda\*. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica médica estándar.

**Trastornos renales y urinarios:** Deterioro de la función renal y/o insuficiencia renal\*.

**Trastornos respiratorios:** Embolismo pulmonar\*, efusión pleural\*.

**Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:** Pioderma gangrenosum, incluidos casos de desestimulación positivos.

**Trastornos vasculares:** Eventos tromboembólicos arteriales\*. Los eventos más

frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. \*Incluidos algunos casos fatales.

#### SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosisificación de SUNITINIB VARIFARMA debe consistir en medidas de soporte

generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de Sunitinib. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Se informaron unos pocos casos de sobredosis accidental; estos casos estuvieron asociados con las reacciones adversas correspondientes al perfil de seguridad conocido de Sunitinib cápsulas duras, o no presentaron reacciones adversas. Se informó un caso de sobredosis intencional en el que se ingirieron 1500 mg de Sunitinib en un intento de suicidio sin que hubiera una reacción adversa.

En los estudios no clínicos, se observó mortalidad luego de tan solo 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m<sup>2</sup>) en ratas. Con estas dosis, los signos de toxicidad incluyeron deterioro de la coordinación muscular, sacudidas de la cabeza, hipoactividad, secreción ocular,

piloerección y sufrimiento gastrointestinal. Se observó mortalidad y signos similares de toxicidad con dosis menores cuando se administró durante más tiempo.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

- Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Producto de uso delicado. Adminístrate por prescripción y vigilancia médica

Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro de Toxicología Nacional Emergencias Médicas. Av Gral Santos y F R Moreno. Asunción. Tel 204 800

#### PRESENTACIONES

SUNITINIB 12,5 mg VARIFARMA: envase con 28 cápsulas duras.

SUNITINIB 25 mg VARIFARMA: envase con 28 cápsulas duras.

SUNITINIB 50mg VARIFARMA: envase con 28 cápsulas duras.

#### CONSERVACIÓN

*"Conservar a temperatura menor a 30°C, en su envase original"*

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.392

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica.

Fecha última revisión: Enero 2020

#### IMPORTADO POR:

BIOETHIC PHARMA S.A. – Tacuary 221 esq Eligio Ayala

Asunción – Paraguay. - Tel. 492 032/4

Director técnico: QF Andrea J. Paciello Recalde . Reg. Prof. N° 4637

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Certificado de Registro Sanitario N° xxxxxx