

UNITIOB

L-malato de Sunitinib

Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Cada cápsula de UnitioB 12.5 mg contiene: <p>Sunitinib (como sal L-malato) Mantol Croscomelosa sódica Povidona K-30 Esterarato de magnesio</p>	<p>12,50 mg 28,10 mg 2,50 mg 2,10 mg 0,60 mg</p>
--	--

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (C1 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (C115985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (C1 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de UnitioB 25.0 mg contiene: <p>Sunitinib (como sal L-malato) Mantol Croscomelosa sódica Povidona K-30 Esterarato de magnesio</p>	<p>25,00 mg 56,20 mg 5,00 mg 4,20 mg 2,20 mg</p>
--	--

La cápsula dura está compuesta por: D&C Amarillo #10 (Amarillo de Quinolina) (C1 47005), FD&C Amarillo #6 (Amarillo 6) (C115985), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (C1 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

Cada cápsula de UnitioB 50.0 mg contiene: <p>Sunitinib (como sal L-malato) Mantol Croscomelosa sódica Povidona K-30 Esterarato de magnesio</p>	<p>50,00 mg 112,40 mg 10,00 mg 8,40 mg 2,40 mg</p>
--	--

La cápsula dura está compuesta por: Carmoisina (C1 14720), FD&C Azul #1 (Azul brillante) (C1 42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

ACCION TERAPÉUTICA

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

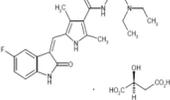
INDICACIONES

UnitioB 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 metilato de Imatinib o de la intolerancia al mismo.

UnitioB está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC). UnitioB está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de la nefrectomía. UnitioB está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseccables, localmente avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

UnitioB (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 Mantol, Croscomelosa sódica, Povidona K-30 y Esterarato de Magnesio como ingredientes inactivos. UnitioB, L-malato de Sunitinib, de administración oral, es un inhibidor multi-clasas que actúa sobre varios receptores de la tiroisina cinasa. El L-malato de Sunitinib se denomina químicamente como la sal (1:1) del ácido 2 (S)-hidroxibutanoico (ácido L-malato) con la N-[2-(dietilamino)etil]-5-[2-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-íli-dien)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-5-carboxamida. La fórmula molecular es C₂₄H₂₈FNO₂ • C₄H₈O₄ y el peso molecular es 532,6 Daltons. 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 tiroisina 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 inhibidora de Sunitinib contra una variedad de cinasas (n= 80 cinasas) y se lo identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (sigla en inglés: cSF) KIT, receptor de la tirosina cinasa (n= 13), 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 mecanismo principal presenta una potencia similar comparada con Sunitinib en los ensayos celulares y bioquímico.

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

generalmente entre 6 y 12 horas (Tiempo máximo de concentración en plasma, T_{max}) 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 (VdF) de Sunitinib fue de 2330 L. En el rango de dosis de 25 -100 mg, el área bajo la curva (ABC) versus tiempo y la concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 (°C) 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 3,4 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 principal fueron de 62,3 y 101 mg/dL, un aumento 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 evaluados.

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 (CL_{cr} < 30 mL/min) al observado en aquellos con función renal normal (CL_{cr} > 90 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

La dosis recomendada de UnitioB para los tumores de estroma gastrointestinal (GIST) y de carcinoma de células renales avanzado (RCC) en el estado basal es 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.

Se recomienda de UnitioB 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 UnitioB para pNET es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado.

UnitioB 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 dosis concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Se deberá considerar una reducción de la dosis de UnitioB a un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y RCC ó 25 mg diarios en pNET, si UnitioB deber 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 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. Se deberá considerar un incremento de la dosis de UnitioB a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST y RCC o 62,5 mg en pNET, si UnitioB debe ser co-administrado con un inductor de la CYP3A4. Si la dosis se incrementa, deberá monitorarse 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 UnitioB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato de Sunitinib o a algún otro componente de UnitioB.

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

UnitioB 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 monitorizar las pruebas de la función hepática (aluminio aminotransferasa [ALT], alfa-fetoproteína [AFP], bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de UnitioB en caso de reacciones adversas hepáticas de grado 3 ó 4 relacionadas con el medicamento y, en caso en que no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reiniciar la administración de UnitioB 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 metastásis hepáticas, > 5,0 x LSN.

Eventos Cardiovasculares

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

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

Fuero 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 eyección disminuida que cumplía 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 eyección. Las fracciones de eyección de tres pacientes en el grupo que tomó Sunitinib y dos pacientes en el grupo placebo no regresaron a \geq 50% 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 angrina estable) o infarto 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 capsulas 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.

UnitioB 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 antiaritmico, 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 UnitioB 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 temporaria de UnitioB 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, incluyen 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 ó 4. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común en el estudio de tratamiento adyuvante de RCC y pNET. Se reportó un caso de hemorragia intracerebral en un paciente con hipertensión. 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 reportan en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Sunitinib para RCC metastásico, GIST y cáncer de pulmón metastásico. UnitioB no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón. La evaluación clínica de eventos de este tipo debe incluir recuentos sanguíneos completos seriales y exámenes físicos. Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces fatales, incluyendo perforaciones gastrointestinales, se han reportado en pacientes con tumores malignos intrabdominales 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, principalmente en pacientes con carcinoma plasmático de células renales. Se deberá considerar una reducción de la dosis de UnitioB. 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 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 trombocitopénica 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 UnitioB y reduzca la dosis durante la presencia de \geq 3 gramos de proteínas en la orina de 24 horas. Discontinúe UnitioB en pacientes con síndrome nefrótico o con episodios repetidos de \geq 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 surjan signos o síntomas de EM, SSJ o NET (por ej. Erupción cutánea progresiva, generalmente con ampollas o lesiones mucosas), discontinuar el tratamiento con UnitioB. Si se sospecha de un diagnóstico de SSJ o NET, no debe reiniciarse el tratamiento con UnitioB. 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 UnitioB 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 UnitioB. Debe controlarse atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea, incluido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis durante el tratamiento con UnitioB. 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

UnitioB puede generar hipoglucemia sintomática, que podría llevar a la pérdida de conciencia y 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 sintomática. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con cápsulas duras de Sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa normales 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 UnitioB. Evalúe si debe ajustarse la dosis de drogas anti-diabéticas, 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, pueden incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar. Considere la odontología preventiva antes del tratamiento con UnitioB. Si es posible, evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con UnitioB, 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 temporaria del tratamiento con UnitioB 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 UnitioB después de una cirugía mayor debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía.

Toxicidad embrio-fetal

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, UnitioB 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 fetos anormales. En aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tratados con cápsulas duras de Sunitinib, no se evidenciaron valores de glucosa normales 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 UnitioB. Evalúe si debe ajustarse la dosis de drogas anti-diabéticas, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Conseje a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Conseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con UnitioB y durante 4 semanas después de la dosis final (consulte Propiedades Farmacodinámicas y Uso en poblaciones especiales).

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. Se deberá considerar una reducción de la dosis de UnitioB a un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y RCC ó 25 mg diarios en pNET, si UnitioB debe ser co-administrado con un inductor de la CYP3A4. Si la dosis se incrementa, deberá monitorarse 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).

360 mm x 300 mm

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 C_{max} y ABC₀₋₁₂, 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, Fenoína, carbamazepina, Rifampicina, Rifabutin, Rifapentina, Rifancoralol, Herba de San Juan (hipérico)] puede disminuir las concentraciones de Sunitinib. La Herba de San Juan (hipérico) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Sunitinib de manera impredecible. Los pacientes que reciben Sunitinib no deben ingerir Herba 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* indican que el Sunitinib no induce ni inhibe las principales enzimas CYP. Los estudios *in vitro* revelados a cabo en los microsomas hepáticos humanos y en hepatocitos, sobre la actividad de CYP en las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP3A9/11, indican 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 el 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 (embriofalacia y esqueléticas). 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 C_{max} y ABC₀₋₁₂, 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, Clarithromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Teltromicina, Voriconazol) puede aumentar las concentraciones de Sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. 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 C_{max} y ABC₀₋₁₂, 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, Clarithromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Teltromicina, Voriconazol) puede aumentar las concentraciones de Sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunitinib. 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 C_{max} y ABC₀₋₁₂, 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, Clarithromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Teltromicina, Voriconazol) puede aumentar las concentraciones de Sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Sunit