

Sutent[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas duras

12,5 mg / 25 mg / 50 mg



Sutent[®]
malato de sunitinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Sutent[®]

Nome genérico: malato de sunitinibe

APRESENTAÇÕES

Sutent[®] 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg em embalagens contendo 1 frasco com 28 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Sutent[®] contém 16,7 mg, 33,4 mg ou 66,8 mg de malato de sunitinibe equivalente a 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg de sunitinibe, respectivamente.

Excipientes: manitol, croscarmelose sódica, povidona e estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo (para cápsulas 25 mg e 50 mg) e óxido de ferro preto (para cápsulas 25 mg e 50 mg).



II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sutent[®] (malato de sunitinibe) é indicado para o tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.

Sutent[®] é indicado para o tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado.

Sutent[®] é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

Sutent[®] também é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia clínica de malato de sunitinibe foram estudadas no tratamento de indivíduos com GIST maligno que sejam resistentes ao imatinibe (p. ex., aqueles que apresentaram progressão da doença durante ou após o tratamento com imatinibe); ou com intolerância ao imatinibe (p. ex., aqueles que apresentaram toxicidade significativa durante o tratamento com imatinibe impedindo tratamento adicional); em indivíduos com carcinoma metastático de células renais (CCRm), o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia e em indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

A eficácia está baseada no Tempo até a Progressão Tumoral e no aumento da sobrevida nos pacientes com GIST.

A eficácia em pacientes virgens de tratamento e com CCRm refratário a citocinas está baseada na sobrevida livre de progressão (SLP) e nas taxas de resposta objetivas (TRO), respectivamente, e na SLP em tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Tumores Estromais Gastrintestinais (GIST)

Um estudo inicial aberto, de titulação de dose, foi conduzido em indivíduos com GIST após falha do imatinibe (mediana de dose máxima diária de 800 mg) em decorrência de resistência ou intolerância. Noventa e sete indivíduos foram incluídos para receber tratamento com diversas doses e esquemas; 55 indivíduos receberam 50 mg no esquema de tratamento recomendado, ou seja, 4 semanas com tratamento e 2 semanas sem tratamento (esquema 4/2). Nesse estudo, o TPT mediano e SLP mediana foram de 34,0 semanas (intervalo de confiança [IC] de 95% = 22,0; 46,0).

Um estudo randomizado de fase 3, duplo-cego, placebo-controlado, de sunitinibe foi conduzido em indivíduos com GIST que apresentaram intolerância ou progressão da doença durante ou após o tratamento com imatinibe (mediana de dose máxima diária de 800 mg). Neste estudo, 312 indivíduos foram randomizados (2:1) para receber 50 mg de sunitinibe ou placebo, por via oral, uma vez ao dia, seguindo o esquema 4/2 até a progressão da doença ou retirada do paciente do estudo por outro motivo (207 indivíduos receberam sunitinibe e 105 indivíduos receberam placebo). O *endpoint* primário de eficácia do estudo foi o Tempo até a Progressão do Tumor (TPT), avaliado pela Revisão Independente, definido como o tempo decorrido entre a randomização e a primeira documentação de progressão tumoral objetiva. Os objetivos secundários incluíram SLP, TRO e Sobrevida Global (SG).

No momento da análise interina pré-especificada, o TPT mediano de sunitinibe foi de 28,9 semanas (IC de 95% = 21,3; 34,1), conforme avaliado pelo Investigador, e 27,3 semanas (IC de 95% = 16,0; 32,1), conforme avaliado pela Revisão Independente, e foi estatística e significativamente mais longo que o TPT de 5,1 semanas (IC de 95% = 4,4; 10,1), conforme avaliado pelo Investigador, e 6,4 semanas (IC de 95% = 4,4; 10,0), conforme avaliado pela Revisão Independente. A diferença de SG foi estatisticamente favorável ao sunitinibe (taxa de risco [TR]: 0,491 [IC de 95% = 0,290; 0,831]); o risco de morte foi 2 vezes maior para indivíduos do braço placebo em comparação ao braço sunitinibe. Informações adicionais de eficácia são apresentadas a seguir na Tabela 1.

Após a análise interina positiva da eficácia e segurança, por recomendação do Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança independente (DSMB), o código cego do estudo foi quebrado e aos indivíduos do braço placebo foi oferecido tratamento aberto com sunitinibe.

Um total de 225 indivíduos receberam sunitinibe na fase aberta do estudo, incluindo 99 indivíduos que foram tratados inicialmente com placebo. Nesta análise final, o braço placebo incluiu aqueles indivíduos randomizados para placebo que, em seguida, receberam tratamento aberto com sunitinibe.

As análises finais dos *endpoints* primário e secundário do estudo reafirmaram os resultados obtidos no momento da análise intermediária, como mostrado na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Resumo de *endpoints* de eficácia (população ITT)

Endpoint	Tratamento duplo-cego ^a				Grupo que mudou de placebo Tratamento ^b
	Mediana (IC de 95%)		Taxa de risco (TR)		
	sunitinibe	Placebo	(IC de 95%)	Valor de p	
Primário: TPT (semanas)					
Interina	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)
Secundário					
Interina					
SLP (semanas) ^c	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
TRO (%) ^d	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
SG (semanas) ^e	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final					
SLP (semanas)	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
TRO (%) ^d	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
SG (semanas)	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abreviações: IC = Intervalo de confiança; ITT = Intenção de tratamento; NA = Não aplicável; TRO = Taxa de resposta objetiva; SG = Sobrevida geral; SLP = Sobrevida livre de progressão; TPT = Tempo até a progressão tumoral

^a. Os resultados do tratamento duplo-cego são da população ITT e usando medições de radiologia central, conforme o caso.

^b. Os resultados de eficácia para os 99 pacientes que mudaram de placebo para sunitinibe após quebra do código cego do estudo. O valor basal foi redefinido na mudança, e as análises de eficácia foram baseadas na avaliação do investigador.

^c. Os números de SLP interina foram atualizados com base em um recálculo dos dados originais.

^d. Os resultados para a TRO são dados como percentual de indivíduos com resposta confirmada com o IC95%

^e. A mediana não foi alcançada, pois os dados ainda não estavam maduros.

Dos indivíduos randomizados para o braço de sunitinibe, 62,7% sobreviveram mais de 1 ano, 35,5% sobreviveram mais de 2 anos e 22,3% sobreviveram mais de 3 anos.

No geral, o estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa no TPT, o *endpoint* primário, para sunitinibe com os melhores cuidados de suporte comparado com placebo com os melhores cuidados de suporte.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos

Um estudo Fase 2, aberto, multicêntrico avaliou a eficácia e a segurança do agente único sunitinibe 50 mg por dia no Esquema 4/2 em indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados, não ressecáveis. No corte de 66 indivíduos com tumor das ilhotas pancreáticas, foi observada uma TRO de 17%.

Um estudo pivotal de Fase 3, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de sunitinibe como agente único foi conduzido em indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

Os indivíduos tinham que ter progressão documentada, baseada nos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), dentro dos 12 meses anteriores e foram randomizados (1:1) para receber 37,5 mg de sunitinibe uma vez ao dia sem um período de descanso programado (n=86) ou placebo (n=85).

O objetivo primário foi comparar a SLP em indivíduos recebendo sunitinibe versus indivíduos recebendo placebo. Outros *endpoints* incluíram a SG, TRO, Desfechos Relatados por Pacientes (DRP) e, segurança. Os dados demográficos foram comparáveis entre os grupos de sunitinibe e de placebo. Além disso, 49% dos indivíduos de sunitinibe tiveram tumores não-funcionantes versus 52% dos indivíduos placebo e 92% dos indivíduos em ambos os braços tiveram metástases hepáticas. O uso de análogos da somatostatina foi permitido no estudo. Um total de 66% dos indivíduos de sunitinibe recebeu tratamento sistêmico prévio comparado com 72% dos indivíduos placebo. Além disso, 24% dos indivíduos de sunitinibe tinham recebido análogos da somatostatina comparado com 22% dos indivíduos placebo.

Foi observada uma vantagem clinicamente significativa na SLP para sunitinibe em relação ao placebo. A SLP mediana foi de 11,4 meses para o braço de sunitinibe comparado com 5,5 meses para o braço placebo [TR: 0,418 (IC de 95% 0,263; 0,662) valor de $p = 0,0001$]. Resultados semelhantes foram observados quando as avaliações das respostas do tumor pelo critério de RECIST para medição do tumor pelo investigador foram usadas para determinar a progressão da doença, como mostra a Tabela 2. A taxa de risco favorecendo sunitinibe foi observada em todos os subgrupos de características basais avaliadas, incluindo uma análise por número de terapias sistêmicas prévias. Um total de 29 indivíduos no braço do sunitinibe e 24 no braço do placebo não recebeu tratamento sistêmico prévio. Entre estes indivíduos, a taxa de risco para SLP foi de 0,365 (IC de 95% 0,156, 0,857), $p = 0,0156$. Da mesma forma, entre 57 indivíduos no braço de sunitinibe (incluindo 28 com uma terapia sistêmica prévia e 29 com 2 ou mais terapias sistêmicas prévias) e 61 indivíduos no braço do placebo (incluindo 25 com uma terapia sistêmica prévia e 36 com 2 ou mais terapias sistêmicas prévias), a taxa de risco para SLP foi 0,456 (IC de 95% 0,264, 0,787), $p = 0,0036$.

Na análise de sensibilidade da SLP, a progressão foi baseada em medições de tumor relatadas pelo investigador e na qual todos os dados censurados por motivos que não o encerramento do estudo foram tratados como se fossem eventos SLP. Esta análise apresentou uma estimativa conservadora do efeito do tratamento com sunitinibe e deu suporte à análise primária, demonstrando uma taxa de risco de 0,507 (IC de 95% 0,350, 0,733), $p = 0,000193$. O estudo pivotal de tumores neuroendócrinos pancreáticos foi encerrado prematuramente por recomendação de uma Comissão Independente de Monitorização de Medicamentos, e o *endpoint* primário foi baseado na avaliação do investigador, que podem ter afetado as estimativas do efeito do tratamento.

A fim de excluir viés da avaliação da SLP do pesquisador, uma revisão central, cega e independente (RCCI) foi realizada; esta revisão deu suporte a avaliação do investigador, como mostra a Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier de SLP é mostrada na Figura 1.

Tabela 2. Resultados de Eficácia para Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos do Estudo de Fase 3

Parâmetro de eficácia	Sunitinibe (n=86)	Placebo (n=85)	TR (IC de 95%)	Valor de p
SLP [mediana, meses (IC de 95%)] avaliada pelo investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
SLP [mediana, meses (IC de 95%)]	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401	0,000066 ^a

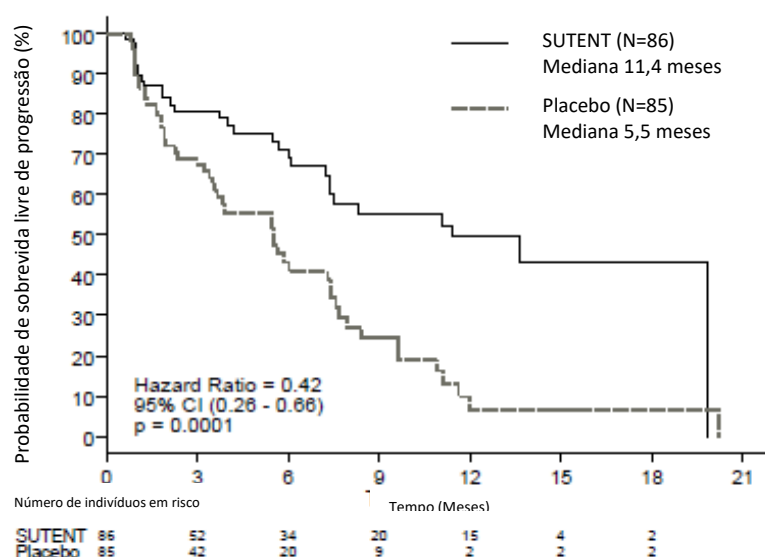
resposta baseada na aplicação de RECIST pelo investigador			(0,252; 0,640)	
SLP [mediana, meses (IC de 95%)] revisão central, cega e independente	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
SG [mediana, meses (IC de 95%)]	20,6 (20,6; NR)	NR (15,5; NR)	0,409 (0,187; 0,894)	0,0204 ^a
TRO [% (IC de 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Abreviações: IC=Intervalo de confiança, TR=Taxa de risco, NA=Não aplicável, NR=Não atingido; TRO=taxa de resposta objetiva; SG=sobrevida global; SLP=sobrevida livre de progressão; TNEp = tumores neuroendócrinos pancreáticos; RECIST= Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos.

^a teste log-rank não estratificado de 2 lados

^b Teste exato de Fisher

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP no Estudo Fase 3 de Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos



Abreviações: IC = Intervalo de confiança; N = Número de indivíduos; SLP – Sobrevida livre de progressão; TNEp = Tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Os dados de SG não estavam maduros na época da análise. Houve 9 óbitos no braço de sunitinibe e 21 óbitos no braço de placebo. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na TRO em favor de sunitinibe em relação ao placebo.

Após a progressão da doença, indivíduos teriam o medicamento aberto e para os indivíduos do braço placebo seria oferecido tratamento aberto com sunitinibe através de um estudo de extensão separado. Como resultado do encerramento antecipado do estudo, os indivíduos que permaneceram tiveram o medicamento aberto e foi oferecido acesso ao sunitinibe aberto, em um estudo de extensão. Um total de 59 indivíduos do braço placebo recebeu sunitinibe em um estudo de extensão.

Os resultados do Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC QLQ-C30) demonstraram que a qualidade de vida relacionada à saúde global e as cinco esferas

de função (física, funcional, cognitiva, emocional e social) foram mantidas para indivíduos em tratamento com sunitinibe quando comparado com placebo com efeitos sintomáticos adversos limitados.

Carcinoma de células renais

CCRm em pacientes virgens de tratamento

Um estudo randomizado de fase 3 comparando sunitinibe como agente único e interferon- α foi conduzido em indivíduos com CCRm virgens de tratamento. O objetivo principal foi comparar a SLP em indivíduos recebendo sunitinibe *versus* indivíduos recebendo interferon- α . Os objetivos secundários incluíram TPT, TRO, segurança, SG e PROs. Setecentos e cinquenta (750) indivíduos foram randomizados (1:1) para receber sunitinibe 50 mg, uma vez ao dia, no esquema 4/2, ou para receber interferon- α administrado subcutaneamente na dose de 9 milhões de unidades internacionais (MIU) três vezes na semana. Os indivíduos foram tratados até a progressão da doença ou até serem retirados do estudo por outra razão.

A população ITT (Intenção de Tratamento) incluiu 750 indivíduos, 375 randomizados para sunitinibe e 375 randomizados para interferon- α . A idade, o sexo, a raça e o status de desempenho do Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste Americano (ECOG) no pré-tratamento foram comparáveis e balanceados entre os grupos recebendo sunitinibe e interferon- α . As características demográficas dos pacientes são demonstradas na tabela a seguir (Tabela 3). O local mais comum de metástases nessa amostra foi o pulmão (78% *versus* 80%, respectivamente), seguido por acometimento linfonodal (58% *versus* 53%, respectivamente) e ósseo (30% em cada braço). A maioria dos indivíduos apresentava metástases múltiplas (2 ou mais) no pré-tratamento (80% *versus* 77%, respectivamente).

Tabela 3. Características Demográficas no Pré-tratamento no Estudo de CCRm em Pacientes Virgens de Tratamento

	CCRm em pacientes virgens de tratamento	
	Sunitinibe (n = 375)	Interferon- α (n = 375)
Sexo [n(%)]		
Masculino	267 (71)	269 (72)
Feminino	108 (29)	106 (28)
Raça autoidentificada [n(%)]		
Branca	354 (94)	340 (91)
Asiática	7 (2)	12 (3)
Negra	4 (1)	9 (2)
Não relatada	10 (3)	14 (4)
Grupo de idade [n(%)]		
< 65 anos	223 (59)	252 (67)
≥ 65 anos	152 (41)	123 (33)
Status de desempenho [n(%)]		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) ^a
Tratamento prévio [n(%)]		
Nefrectomia	340 (91)	335 (89)
Radioterapia	53 (14)	54 (14)

Abreviações: ECOG = Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste Americano; IFN- α = interferon- α ; CCRm = Carcinoma de células renais metastático; n = Número de indivíduos

^a Indivíduos que apresentavam status de desempenho ECOG de 1 na triagem e que foi alterado para 2 no pré-tratamento.

A duração mediana do tratamento foi de 11,1 meses (variação: 0,4 – 46,1) para o tratamento com sunitinibe e 4,1 meses (variação: 0,1 – 45,6) para o tratamento com interferon- α . Interrupções da administração ocorreram em 202 indivíduos (54%) com sunitinibe e 141 indivíduos (39%) com interferon- α . Reduções da dose ocorreram em 194 indivíduos (52%) com sunitinibe e 98 indivíduos (27%) com interferon- α . As taxas de descontinuação por causa de reações adversas foram de 20% para sunitinibe e 23% para interferon- α . Os indivíduos foram tratados até a progressão da doença ou a retirada do estudo. O *endpoint* primário de eficácia foi SLP. Uma análise interina planejada demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa para sunitinibe em relação ao interferon- α no *endpoint* primário de SLP, com SLP no grupo recebendo sunitinibe mais que duas vezes maior daquela no grupo recebendo interferon- α (47,3 semanas e 22,0 semanas, respectivamente). O *endpoint* secundário de TRO foi mais que quatro vezes maior no grupo recebendo sunitinibe que no grupo recebendo interferon- α (27,5% e 5,3%, respectivamente). Os dados não estavam suficientemente maduros para determinar o benefício de sobrevida global; no momento da análise interina, 374 de 750 indivíduos incluídos (50%) continuavam no estudo, 248 de 375 (66%) no braço recebendo sunitinibe e 126 de 375 (34%) no braço recebendo interferon- α .

No momento da análise final, houve uma vantagem estatisticamente significativa para sunitinibe em relação ao interferon- α no *endpoint* de SLP (vide Tabela 4 e Figura 2). Nos fatores de estratificação pré-especificados de desidrogenase láctica (LDH) ($> 1,5$ LSN *versus* $\leq 1,5$ LSN), status de desempenho ECOG (0 *versus* 1) e nefrectomia anterior (sim *versus* não), a TR favoreceu sunitinibe em relação a interferon- α . A avaliação de radiologia foi descontinuada depois que o *endpoint* primário de eficácia foi alcançado. A TRO determinada pela avaliação do investigador foi de 46% (IC de 95%: 41, 51) para o braço de sunitinibe e 12% (IC de 95%: 9, 16) para o braço de interferon- α ($p < 0,001$) (vide Tabela 4).

Os resultados foram similares nas análises de suporte e eles foram robustos quando controlados pelas características demográficas (idade, sexo, raça e status de desempenho) e pelos fatores de risco conhecidos. Para 262 de 750 indivíduos (35%) sem nenhum fator de risco conhecido, a SLP mediana foi de 64,1 semanas no braço recebendo sunitinibe e foi de 34,1 semanas no braço recebendo interferon- α (TR: 0,447; IC de 95% [0,313; 0,640]); para os 424 indivíduos (56%) com 1 ou 2 fatores de risco, a SLP mediana foi de 46,6 semanas no braço recebendo sunitinibe e 16,1 semanas no braço recebendo interferon- α (TR: 0,547; IC de 95% [0,423; 0,707]); e para os 47 indivíduos (6%) com 3 ou mais fatores de risco, a SLP mediana foi de 12,1 semanas no braço recebendo sunitinibe e 5,7 semanas no braço recebendo interferon- α (TR: 0,679; IC de 95% [0,330; 1,398]).

Como mostrado na Figura 3, o tratamento com sunitinibe foi associado com uma sobrevida mais longa comparado com interferon- α . A SG mediana foi de 114,6 semanas para o braço de sunitinibe (IC de 95%: 100,1; 142,9) e 94,9 semanas para o braço de interferon- α (IC de 95%: 77,7; 117,0) [TR: 0,821, IC de 95%: 0,673; 1,001; $p = 0,0510$ pelo teste de log rank, $p = 0,013$ pelo teste de Wilcoxon]. Na análise estratificada (LDH $> \text{versus} \leq 1,5 \times$ LSN, status de desempenho ECOG 0 *versus* ≥ 1 e ausência ou presença de nefrectomia prévia) a TR foi de 0,818 (IC de 95%: 0,669; 0,999; $p = 0,049$ pelo teste log rank). A SG mediana para o braço de interferon- α incluiu 25 indivíduos que descontinuaram o tratamento com interferon- α por causa da progressão da doença e passaram para o tratamento com sunitinibe. Após a descontinuação do estudo, 213 indivíduos do braço de interferon- α receberam tratamento pós-estudo contra o câncer, incluindo 32% que receberam sunitinibe; 182 indivíduos no braço de sunitinibe receberam tratamento pós-estudo contra o câncer, incluindo 11% que receberam sunitinibe. Em análises post-hoc de censo dos indivíduos que passaram do tratamento com interferon- α para o tratamento com sunitinibe, no momento da passagem a SG mediana foi de 114,6 *versus* 86,7 semanas (taxa de risco não estratificado: 0,808; $p = 0,0361$ por teste de log rank; $p = 0,0081$ pelo teste de Wilcoxon). Ao excluir indivíduos que receberam tratamento pós-estudo contra o câncer, a SG mediana foi de 121,9 *versus* 61,3 semanas com sunitinibe *versus* interferon- α (TR: 0,647; IC de 95%: 0,482; 0,867; $p = 0,0033$ pelo teste de log rank; $p = 0,0013$ pelo teste de Wilcoxon).

Tabela 4. Resultados de Eficácia em CCRm

Parâmetro de eficácia	CCRm em pacientes virgens de tratamento			
	Sunitinibe (n = 375)	Interferon- α (n = 375)	valor de p (teste de log-rank)	TR (IC de 95%)
SLP ^a [mediana, semanas (IC de 95%)]	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)	$< 0,000001$	0,516 (0,419; 0,635)
TPT ^a [mediana, semanas (IC de 95%)]	49,1 (46,6; 59,1)	22,4 (21,9; 31,3)	$< 0,0001$	0,516 (0,419; 0,635)

TRO [% (IC de 95%)]	38,7 (33,7; 43,8)	7,7 (5,2; 10,9)	< 0,0001	NA
Parâmetro de eficácia	CCRm refratário a citoquina			
	Estudo 1 (n = 106)	Estudo 2 (n = 63)		
Taxa de Resposta Objetiva [% (IC de 95%)]	34,0 ^a (25,0; 43,8)	36,5 ^b (24,7; 49,6)		
Duração da Resposta [mediana, semanas (IC de 95%)]	* (42,0; **).	54 ^b (34,3; 70,1)		

Abreviações: IC = Intervalo de confiança; DR = Duração da resposta; TR = Taxa de risco; CCRm = Carcinoma de células renais metastático; n = Número de indivíduos; NA = Não aplicável; TRO = Taxa de resposta objetiva; SLP = Sobrevida livre de progressão; CCR = Carcinoma de células renais; TPT = Tempo até a progressão tumoral.

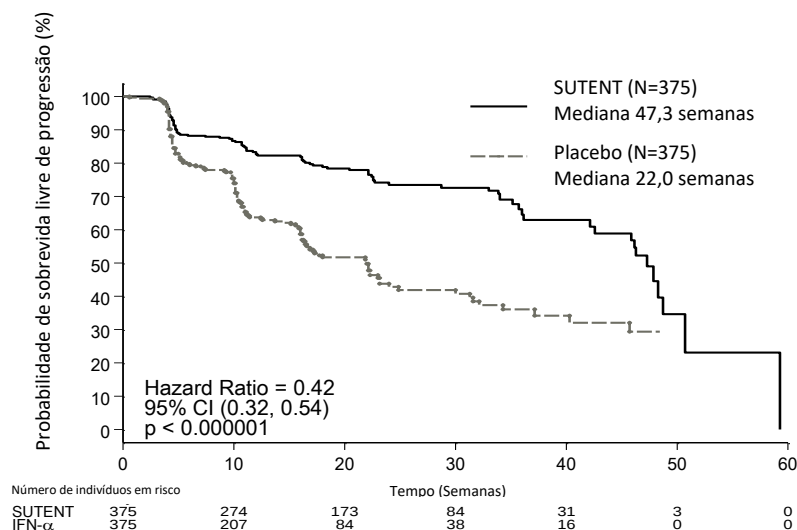
^a. Avaliado por um laboratório central de radiologia cego: 90 exames de indivíduos não foram avaliados no momento da análise;

^b. Avaliado pelos investigadores.

* DR mediana ainda não foi atingida;

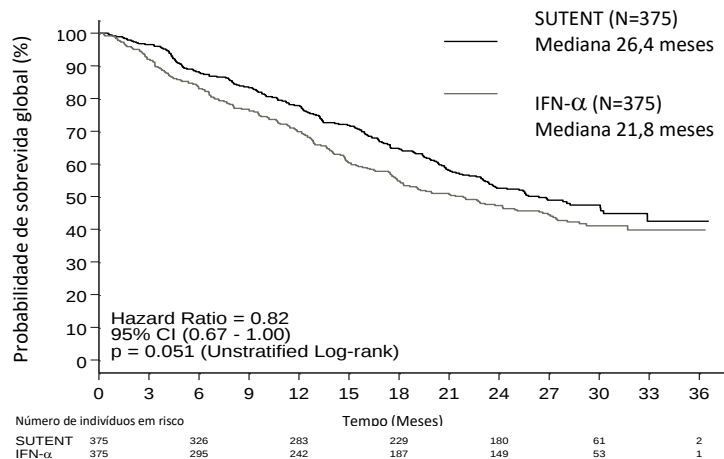
** Dados não suficientemente maduros para determinar o limite de confiança superior.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da SLP no Estudo de CCRm em Pacientes Virgens de Tratamento (População com Intenção de Tratamento)



Abreviações: IC = Intervalo de confiança; IFN-α = interferon-α; CCRm = Carcinoma de células renais metastático; SLP = Sobrevida livre de progressão.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SG no Estudo de CCRm em Pacientes Virgens de Tratamento (População com Intenção de Tratamento)



Abreviações: IC = Intervalo de confiança; IFN-α = interferon-α; SG = Sobrevida geral; CCR = Carcinoma de célula renal.

PROs foram mensurados utilizando a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Índice de Sintomas do Câncer Renal em Estágio Avançado (FKSI) e da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Geral (FACT-G). Os *endpoints* de PRO incluem o escore FKSI, a sua subescala de Sintomas Relacionados à Doença (FKSI-DRS), o escore total do FACT-G e suas quatro subescalas de escore (bem-estar físico [PWB], bem-estar social/familiar [SWB], bem-estar emocional [EWB] e bem-estar funcional [FWB]). O FKSI-DRS foi pré-especificado como o *endpoint* primário de PRO e utilizado para avaliar os sintomas relacionados ao câncer renal reportado pelos pacientes (falta de energia/fadiga, dor/dor nos ossos, perda de peso, falta de ar, tosse, febre e hematuria) em 719 indivíduos. Os indivíduos tratados com sunitinibe reportaram índices melhores estatisticamente significativos no escore FKSI-DRS ($p \leq 0,0071$), no escore FKSI ($p \leq 0,0133$), no escore total FACT-G ($p \leq 0,0244$), nos escores de PWB ($p \leq 0,0208$) e de FWB ($p \leq 0,0044$) quando comparados com indivíduos tratados com interferon-α em todos os pontos de tempo avaliados após o pré-tratamento até o vigésimo ciclo de tratamento. Para o PWB, o SWB e o EWB, o nível estatisticamente significativo aumentou acima do nível 0,05 após o ciclo 13, o ciclo 15 dia 1, e o ciclo 10, respectivamente. Comparadas com as diferenças mínimas clinicamente importantes pré-estabelecidas para estes *endpoints*, as diferenças entre o tratamento dos sintomas relacionados ao câncer renal (FKSI em todos os pontos de tempo após a linha de base e FKSI-DRS após o ciclo 3, dia 1) e à qualidade de vida geral (FACT-G), em todos os pontos de tempo pós linha de base, foram consideradas clinicamente significativas.

CCRm refratário a citocinas

Um estudo de fase 2 de sunitinibe foi conduzido em indivíduos refratários a uma terapia anterior baseada em citoquina, como interleucina-2 ou interferon-α. Sessenta e três (63) indivíduos receberam uma dose inicial de 50 mg de sunitinibe por via oral, uma vez ao dia, no Esquema 4/2. O *endpoint* primário de eficácia foi a TRO com base no RECIST. Os *endpoints* secundários incluíam avaliação de TPT, SLP, Duração da Resposta (DR) e SG.

Neste estudo, a TRO foi de 36,5% (IC de 95% = 24,7%; 49,6%) e o TPT/SLP de 37,7 semanas (IC de 95% = 24,0; 46,4).

Um estudo confirmatório aberto, multicêntrico e de braço único avaliou a eficácia e segurança de sunitinibe e foi conduzido em indivíduos com carcinoma metastático de células renais (CCRm), refratários a uma terapia anterior baseada em citoquina. Cento e seis (106) indivíduos receberam no mínimo uma dose de 50 mg de sunitinibe no

Esquema 4/2. O *endpoint* primário de eficácia deste estudo era a TRO. Os *endpoints* secundários incluíam o TPT, SLP, DR, e SG.

Neste estudo, a TRO foi de 34,0 % (IC de 95% = 25,0%; 43,8%). As medianas de TPT, SLP, DR e SG ainda não foram atingidas.

Tratamento Adjuvante do CCR

No cenário de tratamento adjuvante, o sunitinibe foi investigado em um estudo de Fase 3 multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes com alto risco de CCR recorrente após nefrectomia. O objetivo foi comparar a sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes que receberam sunitinibe versus placebo, conforme avaliado pelo comitê de revisão central cega e independente RCIC. Os objetivos secundários incluíam SG, segurança, PRO e avaliação do modelo de prognóstico do sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UISS). Seiscentos e quinze pacientes foram randomizados 1:1 para receber 50 mg de sunitinibe uma vez ao dia no esquema 4/2 ou placebo. Os pacientes foram tratados por 9 ciclos (aproximadamente 1 ano), ou até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento, o que ocorresse primeiro.

A população ITT incluiu 615 pacientes, 309 randomizados para sunitinibe e 306 randomizados para placebo. Os dados demográficos foram comparáveis entre os braços sunitinibe e placebo em relação à idade (75% versus 73% <65 anos para sunitinibe versus placebo, respectivamente), sexo (masculino: 72% versus 75%) e raça (branco: 82% versus 86 %, asiático: 14% versus 11%, negro: 1% versus <1%, outros: 3% versus 3%). Um resumo das características da doença para os pacientes incluídos é fornecido na Tabela 5.

Tabela 5. Características da Doença por Tratamento Adjuvante do Estudo de CCR (População com Intenção de Tratar)

	Sunitinibe (N=309)	Placebo (N=306)
Classificação histológica no rastreamento		
Carcinoma de células claras	306 (99,0%)	306 (100%)
Outros	3 (1,0%)	0 (0,0%)
Grupo de alto risco da UISS		
T3, N0 ou NX, M0, qualquer grau de Fuhrman e ECOG SP = 0 ou T3, N0 ou NX, M0, grau de Fuhrman = 1, ECOG SP ≥1 [T3 Baixo]	115 (37,2%)	112 (36,6%)
T3, N0 ou NX, M0, grau de Fuhrman ≥2, ECOG SP ≥1 [T3 alto]	165 (53,4%)	166 (54,2%)
T4 N0 ou NX, M0, qualquer grau de Fuhrman e qualquer ECOG SP	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Qualquer T, N1-2, M0, qualquer grau de Fuhrman e qualquer ECOG SP	25 (8,1%)	24 (7,8%)
Grau de Fuhrman		
1	11 (3,6)	8 (2,6)
2	104 (33,7)	104 (34,0)
3	139 (45,0)	141 (46,1)
4	54 (17,5)	52 (17,0)
Não relatado	1 (0,3)	1 (0,3)

Abreviaturas: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = número de pacientes; SP = status de performance; CCR = carcinoma de células renais; UISS = sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia em Los Angeles.

A população de pacientes que recebeu o tratamento adjuvante do estudo CCR incluiu 610 pacientes, 306 randomizados para sunitinibe e 304 randomizados para placebo. A duração média do tratamento foi de 12,4 meses (intervalo: 0,13-14,9) para o sunitinibe e 12,4 meses (intervalo: 0,03-13,7) para o placebo. A duração mediana do

acompanhamento foi de 5,4 anos (IC 95%: 5,2; 5,6) para o sunitinibe e de 5,4 anos (IC 95%: 5,3; 5,6) para o placebo. A intensidade média geral da dose relativa foi de 88,4% (intervalo: 15,0%-106,2%) no braço do sunitinibe e 99,7% (intervalo: 10,0%-105,7%) no braço do placebo. Interrupções de dose ocorreram em 166 (54,2%) e 84 (27,6%) pacientes com sunitinibe e placebo, respectivamente. Cento e quarenta pacientes (45,8%) de 306 pacientes no braço do sunitinibe e 15 pacientes (4,9%) de 304 pacientes no braço do placebo tiveram reduções de dose. Cento e vinte e sete pacientes (41,5%) com sunitinibe e 81 pacientes (26,6%) com placebo tiveram atrasos na dose (definidos como um atraso no início de um ciclo). As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram 28,1% para o sunitinibe e 5,9% para o placebo.

A taxa de risco estratificada observada (estratificada pelos Grupos de Alto Risco da UISS) para SLD (sunitinibe: placebo) foi de 0,761 (IC 95%: 0,594, 0,975; p-valor bicaudado = 0,030) a favor do sunitinibe. A SLD mediana foi de 6,8 anos (IC 95%: 5,8, não alcançada [NR]) para o sunitinibe e 5,6 anos (IC 95%: 3,8, 6,6) para o placebo. A probabilidade de estar vivo e livre de doença em 2, 3 e 5 anos foi de 71,3%, 64,9% e 59,3% para o braço do sunitinibe, respectivamente, contra 67,2%, 59,5% e 51,3% para o braço do placebo, respectivamente. Os resultados da SLD por RCIC são apresentados na Tabela 6 e na Figura 4.

Tabela 6. Resultados da SLD por RCIC do Tratamento Adjuvante do Estudo CCR

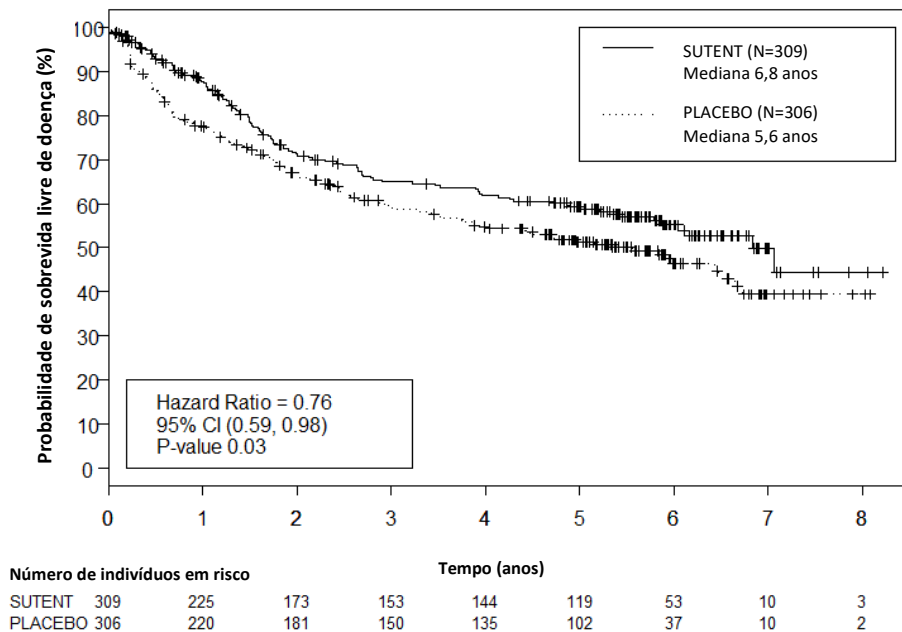
Populações	Sunitinibe/Placebo (N)	Sunitinibe	Placebo	p-value ^a	HR (95% CI) ^b
		[mediana de anos (95% CI)]			
ITT (Análise primária)	309 / 306	6,8 (5,8, NR)	5,6 (3,8, 6,6)	0,030	0,761 (0,594, 0,975)
T3 Baixa: T3, N0 ou NX, M0, qualquer grau de Fuhrman e ECOG SP = 0, ou T3, N0 ou NX, M0, grau de Fuhrman = 1, ECOG SP ≥1	115 / 112	NR (5,2, NR)	6,4 (4,7, NR)	0,381	0,822 (0,529, 1,276)
T3 alto: T3, N0 ou NX, M0, grau de Fuhrman ≥2, ECOG PS ≥1	165 / 166	6,8 (5,0, NR)	5,3 (2,9, NR)	0,112	0,765 (0,550, 1,066)
T3 Alto e T4 / Qualquer T, N1-2, M0, qualquer grau de Fuhrman, qualquer ECOG SP	194 / 194	6,2 (4,9, NR)	4,0 (2,6, 6,0)	0,044	0,737 (0,548, 0,993)

Abreviaturas: RCIC = revisão central independente cega; IC = intervalo de confiança; SLD = sobrevida livre de doença; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = razão de risco; ITT = intenção de tratar; N = número de pacientes; NR = não atingido; SP = status de performance; CCR = carcinoma de células renais; UISS = sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia em Los Angeles.

^a. Valor p bicaudado do teste log-rank estratificado para a análise primária e o teste log-rank não estratificado para as análises de subgrupo.

^b. Baseado no modelo de riscos Cox Proporcional, estratificado pelo Grupo de Alto Risco da UISS para a análise primária e não estratificado para as análises de subgrupo.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da SLD baseada em RCIC (População com intenção de tratar)



Abreviaturas: RCIC = revisão central independente cega; IC = intervalo de confiança; SLD = sobrevida livre de doença; N = número de pacientes.

Os dados de sobrevida global não estavam maduros no momento do corte. A mediana da SG não foi alcançada para nenhum dos braços.

As diferenças entre os braços de sunitinibe e placebo na qualidade de vida durante o tratamento do estudo foram pequenas, com apenas 2 das 15 escalas (diarreia e perda de apetite) do Questionário de Qualidade de Vida Core-30 (QLQ-C30) atingindo o limite pré-especificado para uma diferença clinicamente significativa entre o sunitinibe e o placebo. As alterações na diarreia e perda de apetite foram consistentes com os efeitos colaterais bem conhecidos do tratamento com sunitinibe.

Referências

1. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
2. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, et al. Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebocontrolled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib Failure. *Clin Cancer Res*. 2012 June 1; 18(11): 3170–3179.
3. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3403-10.
4. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 364;6 february 10, 2011.
5. Hammel P, Castellano D, Cutsem E et al. Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated with sunitinib or placebo. *Journal of clinical oncology*. 2011.



6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

7. Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 27:3584-3590. 2009.

8. A. Ravaud, R.J. Motzer, H.S. Pandha et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med 2016; 375:2246-54.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTQs) que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. O sunitinibe foi identificado como um inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), dos receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), do receptor do fator de células tronco (KIT), da tirosina quinase-3 similar a Fms (FLT3), do receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e do receptor do fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial (RET). A inibição da atividade de tirosina-quinase destes receptores pelo sunitinibe foi demonstrada em ensaios bioquímicos e celulares, e a inibição da função foi demonstrada em ensaios de proliferação celular. O principal metabólito exibe uma potência similar ao sunitinibe nos ensaios bioquímicos e celulares.

O sunitinibe inibiu a fosforilação de múltiplos RTQs (PDGFR β , VEGFR2, KIT) em tumores xenográficos com expressão de RTQ-alvo *in vivo* e demonstrou inibição do crescimento tumoral ou regressão tumoral, e/ou inibiu metástases em alguns modelos experimentais de câncer. O sunitinibe demonstrou capacidade de inibir o crescimento de células tumorais com expressão de RTQs-alvo desregulados (PDGFR, RET ou KIT) *in vitro* e inibir a angiogênese de tumores PDGFR β e VEGFR2-dependentes *in vivo*.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do sunitinibe e do malato de sunitinibe foi avaliada em 135 voluntários sadios e em 266 indivíduos com tumores sólidos.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) são observadas geralmente entre 6 – 12 horas (T_{máx}) após administração oral. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do sunitinibe.

Distribuição

A ligação de sunitinibe e seu principal metabólito ativo às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 95% e 90%, respectivamente, sem dependência aparente da concentração na faixa de 100 – 4000 ng/mL. O volume aparente de distribuição (V_{d/F}) do sunitinibe foi grande (2230 L), indicando distribuição nos tecidos. Nas faixas de dose de 25 a 100 mg, a área sob a curva de concentração-tempo plasmática (AUC) e a C_{máx} aumentou de forma proporcional com a dose.

Metabolismo

Os valores de K_i calculados *in vitro* para todas as isoformas da CYP testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 e CYP4A9/11) indicaram que é improvável que o sunitinibe e seu principal metabólito ativo tenham quaisquer interações medicamentosas de relevância clínica com medicamentos que possam ser metabolizados por essas enzimas.

Os estudos *in vitro* indicam que o sunitinibe não induz e não inibe as principais enzimas da CYP, incluindo CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas).



O sunitinibe é metabolizado principalmente pela CYP3A4, a enzima do citocromo P450, que produz seu principal metabólito ativo, o qual é, então, metabolizado pela CYP3A4. O principal metabólito ativo representa 23 a 37% da exposição total.

Eliminação

A excreção é feita principalmente através das fezes (61%), sendo que 16% da dose administrada e os metabólitos são eliminados por via renal. O sunitinibe e seu principal metabólito ativo (ambos marcados) foram os principais compostos relacionados à droga, identificados no plasma, urina e fezes, representando respectivamente 91,5%, 86,4%, e 73,8% da radioatividade nas amostras. Metabólitos secundários foram identificados na urina e fezes, mas geralmente não foram encontrados no plasma. O *clearance* oral total (CL/F) foi de 34-62 L/h com a variabilidade de 40% entre pacientes.

Após a administração de uma dose oral única a voluntários sadios, as meias-vidas terminais de sunitinibe e de seu principal metabólito ativo desetil foram de aproximadamente 40 – 60 horas e 80 – 110 horas, respectivamente.

Farmacocinética em Populações Especiais de Pacientes

Insuficiência Hepática

O sunitinibe e seu principal metabólito são principalmente metabolizados pelo fígado. Exposições sistêmicas após dose única de sunitinibe são similares em indivíduos com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh) ou moderada (Classe B de Child-Pugh) quando comparadas a indivíduos com função hepática normal. O sunitinibe não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Insuficiência Renal

As análises farmacocinéticas da população mostraram que a farmacocinética de sunitinibe foi inalterada em indivíduos com *clearance* de creatinina calculados na faixa de 42 – 347 mL/min. Exposições sistêmicas após uma dose única de sunitinibe foram similares em indivíduos com insuficiência renal grave (CLcr < 30 mL/min) em comparação com indivíduos com função renal normal (CLcr > 80 mL/min). Embora o sunitinibe e o seu metabólito primário não tenham sido eliminados por hemodiálise, em pacientes com doença renal terminal (ESRD), a exposição sistêmica total foi inferior em 47% para sunitinibe e 31% para seu metabólito primário em comparação com indivíduos com função renal normal.

Eletrofisiologia Cardíaca

O prolongamento do intervalo QT foi investigado em um estudo clínico fase 1 com 24 indivíduos avaliáveis, com idades entre 20 e 87 anos, com neoplasias malignas avançadas. Nas concentrações plasmáticas terapêuticas a alteração média máxima do QTcF em relação ao pré-tratamento foi de 9,6 ms (limite superior de IC de 90% de 15,1 ms). Em concentrações com o dobro das concentrações plasmáticas terapêuticas, a alteração média máxima do QTcF em relação ao pré-tratamento foi de 15,4 ms (limite superior de IC de 90% de 22,4 ms). O moxifloxacino (400 mg), usado como controle positivo, mostrou alteração média máxima do QTcF em relação ao pré-tratamento de 5,6 ms. Nenhum indivíduo apresentou efeito no intervalo QTc maior que Grau 2 (CTCAE versão 3.0). Nenhum paciente apresentou arritmia cardíaca (vide item 5. Advertências e Precauções).

Farmacocinética Plasmática

Após administração oral de uma dose única em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação do sunitinibe e de seu principal metabólito ativo é de aproximadamente 40 – 60 horas e 80 – 110 horas, respectivamente. Com administração diária repetida, ocorre acúmulo de 3 a 4 vezes de sunitinibe, enquanto seu principal metabólito acumula de 7 a 10 vezes. As concentrações de *steady-state* de sunitinibe e de seu principal metabólito são atingidas dentro de 10 a 14 dias. No dia 14, as concentrações plasmáticas combinadas de sunitinibe e de seu metabólito ativo são de 62,9 – 101 ng/mL, as quais são concentrações-alvo previstas a partir dos dados pré-clínicos para inibir a fosforilação *in vitro* do receptor e resultar em estase tumoral/redução do crescimento tumoral *in vivo*. Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética do sunitinibe ou do seu principal metabólito ativo com administração diária repetida, nem com os ciclos repetidos nos regimes de doses testados.

A farmacocinética foi similar em todas as populações com tumores sólidos testadas e em voluntários sadios.

Farmacocinética Populacional

As análises de farmacocinética populacional dos dados demográficos indicaram que não há efeitos clinicamente relevantes para idade, peso corpóreo, *clearance* de creatinina, sexo, raça ou pontuação ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) na farmacocinética de sunitinibe ou de seu principal metabólito ativo.

Peso, status de desempenho: análises farmacocinéticas populacionais dos dados demográficos indicam que não são necessários ajustes iniciais da dose para o peso ou o status de desempenho medido pela escala do ECOG.

Sexo: os dados disponíveis indicam que mulheres podem ter um *clearance* aparente (CL/F) de sunitinibe cerca de 30% menor do que os homens: esta diferença, entretanto, não necessita de ajustes da dose inicial.

Dados de Segurança Pré-clínica

Em ratos e macacos, nos estudos de toxicidade de doses repetidas por até 9 meses de duração, os efeitos primários nos órgãos-alvo foram identificados no trato gastrointestinal (emese e diarreia em macacos), glândula suprarrenal (congestão cortical e/ou hemorragia em ratos e macacos, com necrose seguida de fibrose em ratos), sistema hemolinfopoiético (hipocelularidade da medula óssea, e depleção linfóide do timo, baço e linfonodos), pâncreas exócrino (desgranulação de célula acinar com necrose celular), glândulas salivares (hipertrofia acinar), articulações ósseas (espessamento da placa de crescimento), útero (atrofia) e ovários (desenvolvimento folicular diminuído). Todos os achados ocorreram em níveis de exposição plasmática de sunitinibe clinicamente relevantes. Os efeitos adicionais, observados em outros estudos, incluíram: prolongamento de intervalo QTc, reduções na FEVE e atrofia tubular testicular, aumento da matriz mesangial nos rins, hemorragia do trato gastrointestinal e da mucosa oral e hipertrofia das células hipofisárias anteriores. Acredita-se que as alterações no útero (atrofia endometrial) e na placa de crescimento ósseo (espessamento epifisário ou displasia da cartilagem) estejam relacionadas à ação farmacológica do sunitinibe. A maioria destes achados foi reversível após 2 a 6 semanas sem tratamento.

Genotoxicidade

O potencial genotóxico de sunitinibe foi avaliado *in vitro* e *in vivo*. O sunitinibe não foi mutagênico em bactérias utilizando ativação metabólica proporcionada por fígado de ratos. O sunitinibe não induziu *in vitro* aberrações cromossômicas estruturais em células linfocíticas de sangue periférico humano. Poliploidia (aberrações cromossômicas numéricas) foi observada *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano, tanto na presença como na ausência de ativação metabólica. O sunitinibe não foi clastogênico *in vivo* em medula óssea de ratos. O principal metabólito ativo não foi avaliado quanto ao potencial de toxicidade genética.

Carcinogenicidade

Em um estudo de 1 mês de definição de faixa de dose por gavagem oral (0, 10, 25, 75 ou 200 mg/kg/dia) com administração diária contínua em camundongos transgênicos H2ras foram observados carcinoma e hiperplasia de glândulas de Brunner do duodeno na dose mais elevada testada (200 mg/kg/dia).

Um estudo de 6 meses de carcinogenicidade por gavagem oral (0, 8, 25 ou 75 [reduzida para 50] mg/kg/dia) com administração diária foi conduzido em camundongos transgênicos H2ras. Carcinomas gastroduodenais, incidência aumentada de hemangiossarcomas de fundo e/ou hiperplasia da mucosa gástrica foram observados em doses ≥ 25 mg/kg/dia após duração de 1 ou 6 meses ($\geq 7,3$ vezes a AUC em indivíduos que recebem a dose recomendada diária).

Em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos (0, 0,33, 1 ou 3 mg/kg/dia), a administração de sunitinibe em ciclos de 28 dias seguidos por períodos de 7 dias livres de medicação resultaram em aumentos da incidência de feocromocitomas e hiperplasia da medula suprarrenal em ratos machos que receberam 3 mg/kg/dia após > 1 ano de administração ($\geq 7,8$ vezes a AUC em indivíduos recebendo a dose diária recomendada). Carcinoma de glândulas de Brunner ocorreu no duodeno com ≥ 1 mg/kg/dia em fêmeas e com 3 mg/kg/dia em machos, e hiperplasia de células mucosas foi evidente no estômago glandular com 3 mg/kg/dia em machos, tendo ocorrido com $\geq 0,9$, 7,8 e 7,8 vezes a AUC em indivíduos que receberam a dose diária recomendada, respectivamente. A



relevância para humanos dos achados neoplásicos observados em estudos de carcinogenicidade em camundongos (transgênicos H2ras) e em ratos com o tratamento com sunitinibe não está clara.

Reprodução e Toxicidade

Não foram observados efeitos na fertilidade dos ratos recebendo doses durante 58 dias antes do acasalamento com fêmeas não tratadas. Não foram observados efeitos reprodutivos nas ratas tratadas durante 14 dias antes do acasalamento com machos não tratados, com doses resultando em exposição sistêmica de aproximadamente 5 vezes a exposição sistêmica em humanos. Entretanto, nos estudos de toxicidade de doses repetidas realizados em ratos e macacos, foram observados efeitos na fertilidade em fêmeas na forma de atresia folicular, degeneração do corpo lúteo, alterações endometriais no útero e diminuição dos pesos uterino e ovariano com níveis de exposições sistêmicas clinicamente relevantes. Além disso, em estudos de toxicidade de doses repetidas conduzidos em ratos foram observados efeitos na fertilidade em machos na forma de atrofia tubular dos testículos, redução de espermatozoides nos epidídimos e depleção colóide na próstata e vesículas seminais com níveis de exposição plasmática 25 vezes a exposição sistêmica em humanos. Nem todos os efeitos observados em ratos machos foram reversíveis no fim do período da recuperação (6 semanas).

Em ratos, a mortalidade embriofetal relacionada ao tratamento foi evidente por reduções significativas no número de fetos vivos, número aumentado de reabsorções (precoce e total); aumento das perdas pós-implantação e perda total da ninhada em 8 de 28 fêmeas grávidas com níveis de exposição plasmática 5,5 vezes a exposição sistêmica em humanos. Em coelhos, reduções do peso do útero gravídico e do número de fetos vivos foram devidos ao aumento no número de reabsorções (precoce e total), aumentos da perda pós-implantação e perda completa da ninhada em 4 de 6 fêmeas grávidas com níveis de exposição plasmática 3 vezes a exposição sistêmica em humanos.

O tratamento com sunitinibe em ratos durante a organogênese resultou em efeitos sobre o desenvolvimento com doses ≥ 5 mg/kg/dia e consistindo em um aumento na incidência de malformações esqueléticas fetais, predominantemente caracterizadas como ossificação retardada das vértebras torácica/lombar. Os efeitos sobre o desenvolvimento em ratos ocorreram em níveis de exposição plasmática 6 vezes a exposição sistêmica em humanos. Em coelhos, os efeitos sobre o desenvolvimento consistiram no aumento da incidência da fissura do lábio em níveis de exposição plasmática, aproximadamente iguais aos observados na prática clínica, e fissuras do lábio e do palato em níveis de exposição plasmática 2,7 vezes a exposição sistêmica em humanos.

Não foi conduzido um estudo definitivo de toxicidade sobre o desenvolvimento embriofetal em coelhos, visto que os efeitos embriofetais foram demonstrados claramente em ratos e relatados no estudo preliminar conduzido em coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sutent[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao malato de sunitinibe ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pele e tecidos

A alteração da cor da pele, possivelmente devido à presença da substância ativa colorida (amarelo), foi uma reação adversa muito comum relatada em estudos clínicos. Os pacientes devem ser informados que pode ocorrer despigmentação dos cabelos ou coloração da pele com o uso de sunitinibe. Outros efeitos dermatológicos possíveis de ocorrer incluem secura, espessamento ou rachadura da pele, bolhas ou exantema ocasional na palma das mãos e na planta dos pés.



Esses eventos não são cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não necessitam de descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas graves foram relatadas, incluindo casos de eritema multiforme (EM) e casos que sugerem síndrome de *Stevens-Johnson* (SJS), alguns dos quais fatais. Se os sinais ou sintomas de SJS ou EM (por exemplo, erupções cutâneas progressivas, frequentemente com bolhas ou lesões da mucosa) estiverem presentes, o tratamento com sunitinibe deve ser descontinuado. Se o diagnóstico de SJS for confirmado, o tratamento não deve ser reiniciado. Em alguns casos de suspeita de EM, os pacientes toleraram a reintrodução do tratamento com sunitinibe em uma dose mais baixa depois da resolução da reação; alguns desses pacientes também receberam tratamento concomitante com corticosteroides ou anti-histamínicos.

Eventos hemorrágicos

Eventos hemorrágicos relatados através da experiência pós-comercialização, alguns dos quais foram fatais, incluíram hemorragias gastrointestinais (GI), respiratórias, tumorais, do trato urinário e cerebrais. Em estudos clínicos, hemorragia tumoral ocorreu em aproximadamente 2% dos indivíduos com GIST. Esses eventos podem ocorrer repentinamente, e no caso de tumores de pulmão, podem apresentar-se como hemoptise grave e de risco de morte ou hemorragia pulmonar. Casos de hemorragia pulmonar, alguns com desfecho fatal, foram observados em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em pacientes em tratamento com sunitinibe para CCRm, GIST e câncer pulmonar metastático de células não pequenas (NSCLC). O sunitinibe não é indicado para pacientes com NSCLC.

Eventos de sangramento emergentes do tratamento ocorreram em 18% de indivíduos recebendo sunitinibe na fase de tratamento duplo-cego do Estudo GIST comparado com 17% de indivíduos recebendo placebo. Em indivíduos recebendo sunitinibe para CCRm em indivíduos virgens de tratamento, 39% dos indivíduos apresentaram eventos de sangramento, comparado com 11% de indivíduos recebendo interferon- α (IFN- α). Dezesete (4,5%) indivíduos em tratamento com sunitinibe apresentaram eventos de sangramento de Grau 3 ou maior *versus* 5 (1,7%) de indivíduos em tratamento com interferon- α . Dos indivíduos recebendo sunitinibe para CCRm refratário a citocina, 26% apresentaram sangramento. Nos pacientes que receberam sunitinibe para o tratamento adjuvante do CCR, 30,7% dos pacientes apresentaram hemorragias, em comparação com 8,2% dos pacientes que receberam placebo. Eventos de sangramento, com exceção de epistaxe, ocorreram em 21,7% dos indivíduos que receberam sunitinibe em um estudo de tumores neuroendócrinos pancreáticos de Fase 3 comparado a 9,85% dos indivíduos que receberam placebo. A avaliação de rotina destes eventos deve incluir hematimetria completa e exame físico.

Trato gastrointestinal

Complicações GI graves, algumas vezes fatais, incluindo perfuração GI, ocorreram em indivíduos com malignidades intra-abdominais tratados com sunitinibe.

Eventos gastrointestinais

Náusea, diarreia, estomatite, dispepsia e vômito foram os eventos GI mais comumente relatados relacionados ao tratamento. As medidas de suporte para eventos adversos GI podem incluir medicação antiemética ou antidiarreica.

Pancreatite

A pancreatite foi relatada em estudos clínicos do sunitinibe. Aumentos na lipase sérica e amilase foram observados em indivíduos com diversos tumores sólidos malignos que receberam sunitinibe. Aumentos nos níveis de lipase foram transitórios e geralmente não acompanhados de sinais ou sintomas de pancreatite em indivíduos com vários tumores sólidos. Se sintomas de pancreatite aparecerem, os pacientes devem ter o tratamento com sunitinibe interrompido e devem ser prestados cuidados de suporte adequado.



Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade foi observada em pacientes tratados com sunitinibe. Casos de insuficiência hepática, alguns com desfecho fatal, foram observados em < 1% dos pacientes com tumores sólidos tratados com sunitinibe. Devem ser realizados testes de monitoração da função hepática (alanina transaminase [ALT], aspartato transaminase [AST], níveis de bilirrubina) antes do início do tratamento, durante cada ciclo de tratamento ou como clinicamente indicado. O sunitinibe deve ser interrompido em casos de eventos adversos hepático-relacionados de Grau 3 ou 4 e descontinuado se não houver resolução.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do início do tratamento, durante cada ciclo de tratamento ou como clinicamente indicado.

Hematológico

Foi relatada diminuição na contagem absoluta de neutrófilos e diminuição na contagem de plaquetas nos estudos clínicos. Tais eventos anteriores não foram cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não resultaram na descontinuação do tratamento. Além disso, alguns casos de hemorragia fatal associados com trombocitopenia foram relatados na experiência pós-comercialização.

Hematimetria completa deve ser realizada no início de cada ciclo de tratamento para pacientes recebendo sunitinibe.

Cardiovascular

Eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, alguns dos quais fatais, foram relatados na experiência pós-comercialização. Use sunitinibe com cautela em pacientes que apresentem risco ou histórico de tais eventos. Em estudos clínicos, ocorreram reduções na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 20\%$ e abaixo do limite inferior da normalidade (LLN) em aproximadamente 2% dos indivíduos com GIST tratados com sunitinibe, 4% dos indivíduos com CCRm (carcinoma metastático de células renais) refratário a citocinas e 2% dos indivíduos tratados com placebo. Esses declínios da FEVE não parecem ser progressivos e frequentemente melhoram com a continuidade do tratamento.

Em estudos de CCRm em pacientes virgens de tratamento, 27% e 15% dos indivíduos tratados com sunitinibe e interferon- α , respectivamente, apresentaram valor de FEVE abaixo de LLN. Dois indivíduos (< 1%) que receberam sunitinibe foram diagnosticados com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

No tratamento adjuvante do estudo de CCR, redução da fração de ejeção, de todas as causas foi relatada para 1,3% dos pacientes no braço do sunitinibe e para 2,0% dos pacientes no braço do placebo. Nenhum paciente que recebeu sunitinibe foi diagnosticado com ICC.

Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência ventricular esquerda foram relatadas em 0,8% dos indivíduos com tumores sólidos* e 1% dos indivíduos tratados com placebo. No estudo de tumor neuroendócrino pancreático de Fase 3, um indivíduo (1,2%) que recebeu tratamento com sunitinibe apresentou insuficiência cardíaca fatal relacionada ao tratamento.

* Em estudos clínicos iniciais incluindo principalmente indivíduos com GIST e CCRm refratário a citocina.

Os indivíduos que apresentaram eventos cardíacos dentro de 12 meses antes da administração do sunitinibe, como infarto do miocárdio (incluindo angina grave/instável), cirurgia de revascularização com *bypass* coronariano ou periférico, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, ou embolia pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos com sunitinibe. Não se sabe se os pacientes com essas condições concomitantes podem apresentar maior risco de desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda relacionada ao medicamento. Os médicos devem estar alerta para avaliarem esse risco contra os benefícios potenciais do medicamento. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de ICC enquanto estão recebendo sunitinibe. As avaliações pré-tratamento e periódicas da FEVE



também devem ser consideradas enquanto o paciente recebe o sunitinibe. Em pacientes sem fatores de risco cardíaco, deve ser considerada uma avaliação pré-tratamento da fração de ejeção.

Na presença de manifestações clínicas de ICC, recomenda-se a descontinuação de sunitinibe. A dose de sunitinibe deve ser suspensa e/ou reduzida em pacientes sem evidências clínicas de ICC, porém, com uma fração de ejeção < 50% e > 20% abaixo do valor basal.

Prolongamento do intervalo QT

O sunitinibe prolongou o intervalo QTcF (correção de Fridericia) quando suas concentrações foram o dobro da concentração terapêutica (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Não existiram pacientes com toxicidades maiores que Grau 2 no prolongamento do intervalo QT/QTc, conforme Critério de Terminologia Comum para Reações Adversas versão 3.0 (CTCAE). O prolongamento do intervalo QT pode levar a um aumento do risco de arritmia ventricular, incluindo *torsade de pointes*, que foi observado em < 0,1% dos pacientes expostos ao sunitinibe. O sunitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com conhecida história de prolongamento do intervalo QT, em pacientes que estejam tomando antiarrítmicos ou em pacientes com doença cardíaca relevante preexistente, bradicardia ou distúrbios eletrolíticos. O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4, que podem aumentar a concentração plasmática do sunitinibe, deve ser feito com cautela, e a dose de sunitinibe deve ser reduzida (vide itens 8. Posologia e Modo de Usar e 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “Torsades de Pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Hipertensão

A hipertensão foi uma reação adversa muito comum relatada em estudos clínicos com indivíduos com tumores sólidos, incluindo principalmente GIST e CCR refratário a citocinas*. A dose de sunitinibe foi reduzida ou o tratamento temporariamente postergado em aproximadamente 2,7% desta população de pacientes. Nenhum destes indivíduos descontinuou o tratamento com sunitinibe. Hipertensão grave (pressão sistólica > 200 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg) ocorreu em 4,7% desta população de pacientes. A hipertensão foi relatada em aproximadamente 33,9% dos indivíduos previamente virgens de tratamento e recebendo sunitinibe para CCRm em comparação a 3,6% dos indivíduos recebendo interferon- α . Hipertensão grave ocorreu em 12% dos indivíduos previamente virgens de tratamento e recebendo sunitinibe e em < 1% dos indivíduos com interferon- α . Foi relatada hipertensão em 36,9% dos pacientes que receberam sunitinibe e em 11,8% dos pacientes tratados com placebo no tratamento adjuvante do estudo com CCR. A hipertensão foi relatada em 26,5% dos indivíduos que receberam sunitinibe em um estudo Fase 3 de tumores neuroendócrinos pancreáticos comparado a 4,9% dos indivíduos que receberam placebo. Hipertensão grave ocorreu em 10% dos indivíduos de tumores neuroendócrinos pancreáticos com sunitinibe e em 3% dos indivíduos com placebo. Os pacientes devem ser submetidos à triagem para hipertensão e controlados adequadamente. A suspensão temporária é recomendada em pacientes com hipertensão grave não controlada com medicação. O tratamento pode ser reiniciado assim que a hipertensão estiver controlada adequadamente.

* Em estudos clínicos iniciais incluindo principalmente indivíduos com GIST e CCRm refratário a citocina.

Aneurismas e dissecções arteriais

O uso de inibidores da via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções arteriais. Antes de iniciar o tratamento com sunitinibe, o risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco como hipertensão ou histórico de aneurisma.



Disfunção da tireoide

Recomenda-se avaliação laboratorial basal da função tireoidiana, e pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo devem ser tratados de acordo com as práticas médicas padrão antes do início do tratamento com sunitinibe. Todos os pacientes devem ser rigorosamente observados quanto a sinais e sintomas de disfunção da tireoide durante o tratamento com sunitinibe. Os pacientes com sinais e/ou sintomas sugestivos de disfunção da tireoide devem receber monitoramento laboratorial do desempenho da função tireoidiana e devem ser tratados de acordo com a prática médica padrão.

Hipotireoidismo adquirido foi observado em 6,2% dos indivíduos com GIST tratados com sunitinibe *versus* 1% dos tratados com placebo. Hipotireoidismo foi relatado como um evento adverso em 16% dos indivíduos virgens de tratamento e recebendo sunitinibe que participaram do estudo de CCRm e três indivíduos (< 1%) no braço interferon- α , e em 4% dos indivíduos que participaram de 2 estudos de CCRm refratário a citocinas. Adicionalmente, foram relatadas elevações do hormônio estimulante da tireoide (TSH) em 2% dos indivíduos de CCRm refratário a citocinas. No geral, 7% da população com CCRm refratário a citocinas apresentou tanto evidências clínicas como laboratoriais de hipotireoidismo decorrente do tratamento. No tratamento adjuvante do estudo de CCR, o hipotireoidismo foi notificado como um evento adverso em 18,0% dos pacientes que receberam sunitinibe e em 1,3% dos pacientes que receberam placebo. No estudo Fase 3 de tumores neuroendócrinos pancreáticos, o hipotireoidismo foi relatado em 6 (7,2%) dos indivíduos recebendo sunitinibe e em 1 (1,2%) dos indivíduos recebendo placebo.

Em estudos clínicos e experiências pós-comercialização, foram relatados casos de hipertireoidismo, alguns seguidos por hipotireoidismo.

Convulsões

Nos estudos clínicos com sunitinibe, foram observadas convulsões nos indivíduos com evidências radiológicas de metástases cerebrais. Além disso, houve raros relatos (< 1%), alguns fatais, de indivíduos apresentando convulsões e evidências radiológicas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR). Os pacientes com convulsões e sinais/sintomas consistentes com SLPR, como hipertensão, cefaleia, diminuição do estado de alerta, funcionamento mental alterado e perda visual, incluindo cegueira cortical, devem ser controlados com tratamento médico, incluindo controle da hipertensão. Recomenda-se a suspensão temporária de sunitinibe; após a resolução, o tratamento pode ser reiniciado a critério do médico responsável pelo tratamento.

Procedimentos cirúrgicos

Casos de debilidade na cicatrização de feridas foram relatados durante a terapia com sunitinibe. A interrupção temporária da terapia com sunitinibe é recomendada por precaução em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande importância. Há experiência clínica limitada com relação ao tempo de reinício da terapia seguida de intervenção cirúrgica. Entretanto, a decisão de retomar a terapia com sunitinibe após essas intervenções cirúrgicas deve ser baseada no julgamento clínico da recuperação da cirurgia.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

ONM foi raramente observada em testes clínicos e foi relatada na experiência pós-comercialização em doentes tratados com sunitinibe. A maioria dos casos ocorreu em pacientes que haviam recebido tratamento prévio ou concomitante com bisfosfonatos (IV), para o qual ONM é um risco identificado. Cuidado deve ser tomado quando o sunitinibe e bisfosfonatos IV são utilizados simultaneamente ou sequencialmente.

Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificados para ONM. Antes do tratamento com sunitinibe, um exame dentário e odontologia preventiva apropriada devem ser considerados. Em pacientes em tratamento com sunitinibe, que já receberam ou estão recebendo bisfosfonatos IV, procedimentos dentários invasivos devem ser evitados, se possível.



Síndrome de lise tumoral (SLT)

Casos de SLT, algumas fatais, foram raramente observados em estudos clínicos e foram relatados na experiência pós-comercialização em pacientes tratados com sunitinibe. Os pacientes geralmente em risco de SLT são aqueles que apresentam carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados como clinicamente indicado.

Fascite necrosante

Raros casos de fascite necrosante, incluindo casos com acometimento do períneo, foram relatados, algumas vezes fatais. A terapia com sunitinibe deve ser descontinuada nos pacientes que desenvolvem fascite necrosante e o tratamento adequado deve ser iniciado imediatamente.

Microangiopatia trombótica

Microangiopatia trombótica (TMA), incluindo púrpura trombocitopênica trombótica (TTP) e síndrome hemolítico-urêmica (SHU), às vezes levando à insuficiência renal ou um desfecho fatal foi relatada em ensaios clínicos e em experiências pós-comercialização com sunitinibe como monoterapia e em combinação com bevacizumabe pode causar. O sunitinibe deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam TMA. Foi observada a reversão dos efeitos de TMA após a descontinuação do tratamento.

Proteinúria

Foram relatados casos de proteinúria e síndrome nefrótica. Recomenda-se uma avaliação laboratorial basal da urina e os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento ou piora da proteinúria. A segurança do tratamento contínuo com sunitinibe em pacientes com proteinúria moderada a grave não foi sistematicamente avaliada. Deve-se descontinuar o sunitinibe em pacientes com síndrome nefrótica.

Hipoglicemia

Reduções na glicose sanguínea, em alguns casos clinicamente sintomáticos, foram relatadas durante o tratamento com sunitinibe. Os níveis de glicose sanguínea em pacientes diabéticos devem ser verificados regularmente para avaliar se a dosagem do medicamento antidiabetes precisa ser ajustada para minimizar o risco de hipoglicemia.

Uso Durante a Gravidez

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas usando sunitinibe.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações fetais (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínica). O sunitinibe não deve ser utilizado durante a gravidez ou nem por mulheres que não estejam utilizando um método contraceptivo adequado, a não ser que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto. Se sunitinibe for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando este medicamento, ela deve ser informada do potencial risco para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a não engravidar enquanto estiverem recebendo tratamento com sunitinibe.

O sunitinibe (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dia) foi avaliado em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas grávidas. O ganho de peso corporal materno foi reduzido durante a gestação e lactação em ≥ 1 mg/kg/dia, mas nenhuma toxicidade reprodutiva materna foi observada até 3 mg/kg/dia (estimativa da exposição $\geq 2,3$ vezes a AUC nos pacientes em que foi administrada a dose diária recomendada [RDD]). Redução do peso corporal da prole foi observada durante os períodos de pré-desmame e pós-desmame em 3 mg/kg/dia. Nenhum desenvolvimento de toxicidade foi observado em 1 mg/kg/dia (exposição aproximada $\geq 0,9$ vezes a AUC nos pacientes em que foi administrada a dose diária recomendada).



Fertilidade

Com base nas observações não clínicas, a fertilidade do macho e da fêmea pode ser comprometida pelo tratamento com sunitinibe (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínica).

Sutent® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso Durante a Lactação

O sunitinibe e/ou seus metabólitos são excretados no leite de ratas. Ainda é desconhecido se sunitinibe ou seu principal metabólito ativo é excretado no leite humano. Uma vez que os medicamentos são comumente excretados no leite humano e pelo potencial de reações adversas graves nos lactentes, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com sunitinibe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foram feitos estudos para avaliar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar tontura durante o tratamento com sunitinibe.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Vide item 8. Posologia e Modo de Usar.~

Excipientes

Sutent® 12,5 mg:

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Sutent® 25 mg e Sutent® 50 mg:

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de Sutent®:

A administração concomitante de sunitinibe com o potente inibidor da CYP3A4, cetoconazol, resultou em aumentos de 49% e 51% nos valores da concentração plasmática máxima (C_{máx}) e da área sob a curva (AUC_{0-∞}) do complexo [sunitinibe + principal metabólito ativo], respectivamente, após dose única de sunitinibe em voluntários saudáveis.

A administração de sunitinibe com potentes inibidores da família CYP3A4 (p. ex., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, suco de toranja [*grapefruit*]) pode aumentar as concentrações de sunitinibe. A administração concomitante com inibidores deve ser evitada ou deve ser considerada a seleção de um medicamento alternativo sem ou com potencial mínimo para inibir CYP3A4. Se isso não for possível, a dose de sunitinibe pode ser reduzida (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Medicamentos que podem diminuir a concentração plasmática de Sutent®:

A utilização concomitante de sunitinibe com o indutor da CYP3A4, rifampicina, resultou em uma redução de 23% e 46% nos valores de C_{máx} e AUC_{0-∞} do complexo [sunitinibe + principal metabólito ativo], respectivamente, após dose única de sunitinibe em voluntários saudáveis.

A administração de sunitinibe com potentes indutores da família CYP3A4 (por ex., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou *Hypericum perforatum* – conhecida também como erva de São João)



pode reduzir as concentrações de sunitinibe. A administração concomitante com indutores deve ser evitada ou deve ser considerada a seleção de um medicamento alternativo sem ou com mínimo potencial para induzir CYP3A4. Se isso não for possível, a dose de sunitinibe pode ser aumentada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sutent[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), protegido da umidade e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto:

Sutent[®] 12,5 mg: cápsula de gelatina dura na cor laranja, com impresso opaco contendo grânulos de amarelo à laranja.

Sutent[®] 25 mg: cápsula de gelatina dura, com corpo na cor laranja e tampa na cor caramelo, com impresso opaco contendo grânulos de amarelo à laranja.

Sutent[®] 50 mg: cápsula de gelatina dura, na cor caramelo, com impresso opaco contendo grânulos de amarelo à laranja.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para GIST ou CCRm, a dose recomendada de Sutent[®] é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2), totalizando um ciclo completo de 6 semanas.

Para o tratamento adjuvante do CCR, a dose recomendada de sunitinibe é de 50 mg por via oral, uma vez por dia, no esquema 4/2, durante nove ciclos de 6 semanas (aproximadamente 1 ano).

Para tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a dose recomendada de Sutent[®] é de 37,5 mg, tomada por via oral em dose única diária sem um período de descanso programado.

Sutent[®] deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos.

Modificações de dose

Segurança e tolerabilidade:

Para GIST e CCRm, a modificação da dose, em incrementos ou reduções de 12,5 mg, é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual; as doses não devem ser superiores a 75 mg ou inferiores a 25 mg diariamente. Para o tratamento adjuvante do CCR, podem ser aplicadas modificações da dose em reduções de 12,5 mg, com base na segurança e tolerabilidade individual, até 37,5 mg. A dose máxima administrada no estudo de CCR adjuvante de Fase 3 foi de 50 mg por dia.

Para tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a modificação da dose em incrementos ou reduções de 12,5 mg pode ser aplicada baseado na segurança e tolerabilidade individuais. A dose máxima administrada no estudo de tumores neuroendócrinos pancreáticos de Fase 3 foi de 50 mg diários.

A interrupção da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Inibição/Indução da CYP3A4:

A coadministração de Sutent[®] com indutores potentes da CYP3A4, como a rifampicina, deve ser evitada (vide item 6. Interações Medicamentosas). Se não for possível, a dose de Sutent[®] pode ser aumentada em incrementos de 12,5 mg até o máximo de 87,5 mg diariamente (GIST e CCR) ou 62,5 mg diariamente (tumores neuroendócrinos pancreáticos), com base na monitoração cuidadosa da tolerabilidade.

A coadministração de Sutent[®] com um inibidor potente da CYP3A4, como cetoconazol, deve ser evitada (vide item 6. Interações Medicamentosas). Se não for possível, a dose de Sutent[®] pode ser reduzida em decréscimos de



12,5 mg, até o mínimo de 37,5 mg diariamente (GIST e CCR) ou 25 mg diariamente (tumores neuroendócrinos pancreáticos).

Recomenda-se a escolha de medicamentos concomitantes alternativos sem ou com o mínimo potencial de indução ou inibição da CYP3A4.

Uso em Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia de Sutent[®] em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos

Não são requeridos ajustes de dose para pacientes idosos. Aproximadamente 34% dos pacientes nos estudos clínicos com sunitinibe tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças significativas na segurança ou eficácia entre pacientes jovens e idosos.

Uso na Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste de dose quando Sutent[®] é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de *Child-Pugh*) ou moderada (Classe B de *Child-Pugh*). Sutent[®] não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática grave (Classe C de *Child-Pugh*) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Uso na Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste da dose inicial de Sutent[®] para pacientes com insuficiência renal (leve a grave) ou com estágio final de doença renal (ESRD) em hemodiálise. Ajustes de doses subsequentes devem ser baseados na segurança e tolerabilidade individuais.

Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de administrar Sutent[®] no horário estabelecido, ele não deve receber uma dose adicional. O paciente deve tomar a dose recomendada no dia seguinte, como faria habitualmente. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de reações adversas apresentadas nesta seção representam as frequências do evento ocorridas em indivíduos tratados com sunitinibe independentemente da avaliação de causalidade.

As reações adversas graves mais importantes relacionadas ao tratamento de pacientes com tumores sólidos* recebendo sunitinibe foram: embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensão (vide item 5. Advertências e Precauções).

As RAMs mais comuns de qualquer grau incluíram: fadiga; distúrbios gastrintestinais, como diarreia, náuseas, estomatite, dispepsia e vômitos; manchas na pele; exantema; eritrodisestesia plantar e palmar; pele seca; alterações da cor do cabelo; inflamação das mucosas; astenia; disgeusia; anorexia e hipertensão. Fadiga, hipertensão e neutropenia foram as RAMs de gravidade máxima Grau 3 mais comuns e o aumento da lipase foi a RAM de gravidade máxima Grau 4 que mais frequentemente ocorreu em indivíduos com tumores sólidos.

Epistaxe foi a RAM hemorrágica mais frequente, tendo sido relatada por aproximadamente metade dos indivíduos com tumores sólidos* que apresentaram eventos hemorrágicos (vide item 5. Advertências e Precauções).

Nos estudos clínicos com sunitinibe, foram observadas convulsões nos indivíduos com evidências radiológicas de metástases cerebrais. Além disso, houve relatos (< 1%), alguns fatais, de indivíduos apresentando crises e evidências radiológicas de SLPR. (vide item 5. Advertências e Precauções).

* Em estudos clínicos iniciais incluindo principalmente indivíduos com GIST e CCRm refratário a citocina.

Frequências de reações adversas ao medicamento por todas as causas, geradas pelo tratamento relatadas em indivíduos que receberam o sunitinibe em estudos de agente único para CCR avançada, GIST e tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis e a partir da experiência pós-comercialização, encontram-se listadas a seguir por classificação do sistema orgânico (SOC), frequência e grau de gravidade.

A tabela 5 apresenta as reações adversas ao medicamento relatadas em estudos de agente único (N=7115) para CCR avançado, GIST e tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis e a partir da experiência pós-comercialização. O conjunto de dados que agrupou os 10 estudos de agente único para indicações comercializadas foi usado para calcular a categoria de frequências por todas as causas, emergentes durante o tratamento. Para reações adversas que foram relatadas de experiências pós-comercialização mas não relatadas no conjunto de dados do estudo clínico preenchido, as frequências foram calculadas usando a metodologia da regra de 3/X. As reações adversas a medicamentos são listadas por ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Infecções e infestações	Infecções*			
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Linfopenia		Microangiopatia trombótica ^{a**}
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade	Angioedema
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo		Hipertireoidismo	Tireoidite
Distúrbios da nutrição e do metabolismo	Diminuição do apetite	Desidratação* * Hipoglicemia		Síndrome da lise tumoral**
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Depressão		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Disgeusia	Tontura Parestesia	Hemorragia cerebral** Acidente vascular cerebral** Ataque isquêmico transitório	Infarto cerebral Síndrome de encefalopatia posterior reversível Ageusia
Distúrbios oculares		Edema periorbital Edema de pálpebra Aumento do lacrimejamento		
Distúrbios cardíacos		Isquemia miocárdica ^{b**}	Infarto do miocárdio ^{d**} Insuficiência cardíaca ^{**}	Insuficiência ventricular esquerda ^{**}

		Diminuição da fração de ejeção ^c	Cardiomiopatia** Insuficiência cardíaca congestiva Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	<i>Torsade de Pointes</i>
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Trombose venosa profunda	Aneurismas e dissecções arteriais ^{e,**} Hemorragia tumoral**	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia Epistaxe	Embolismo pulmonar** Hemoptise ^{g,**} Efusão pleural Dor orofaríngea ^f		
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal ^h Diarreia Vômito Náusea Dispepsia Estomatite ⁱ Constipação	Hemorragia gastrintestinal** Esofagite Distensão abdominal Doença do refluxo gastroesofágico Dor oral Glossodinia Sangramento gengival Boca seca Flatulência	Perfuração gastrintestinal ^{j,**} Pancreatite	
Distúrbios hepatobiliares			Insuficiência hepática** Colecistite ^k	
Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo	Exantema ^l Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar Alteração na cor da pele ^m Alteração na cor do cabelo Pele seca	Reação na pele Lesão na pele Eritema Prurido Exfoliação cutânea Bolhas Alopecia Alterações nas unhas	Dermatite esfoliativa	Síndrome de Stevens-Johnson ** Eritema multiforme** Pioderma gangrenoso
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas extremidades Artralgia	Mialgia	Formação de fístulas** Osteonecrose da mandíbula	Rabdomiólise** Miopatia

Distúrbios renais e urinários		Insuficiência renal** Proteinúria Cromatúria	Insuficiência renal Hemorragia do trato urinário	Síndrome nefrótica
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga ⁿ Inflamação da mucosa Edema ^o Pirexia	Calafrios Síndrome gripal		
Exames laboratoriais		Hemoglobina diminuída Contagem de plaquetas diminuída Contagem de glóbulos brancos diminuída Lipase aumentada Ácido úrico aumentado no sangue Amilase aumentada ^p Diminuição de peso	Creatina fosfoquinase sérica aumentada Hormônio estimulante da tireoide aumentado no sangue	

* Infecções e infestações são descritas na subseção Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

** O evento pode ser fatal.

- a. Microangiopatia trombótica: os seguintes termos foram combinados: microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítica urêmica.
- b. Isquemia miocárdica: os seguintes termos foram combinados: síndrome coronária aguda, angina de peito, angina instável, oclusão da artéria coronária, isquemia miocárdica.
- c. Fração de ejeção diminuída: os seguintes termos foram combinados: fração de ejeção diminuída e fração de ejeção anormal.
- d. Infarto do miocárdio: os seguintes termos foram combinados: infarto agudo do miocárdio, infarto do miocárdio, infarto do miocárdio silencioso.
- e. Aneurismas e dissecções arteriais: os seguintes termos foram combinados: ruptura do aneurisma, aneurisma da aorta, ruptura do aneurisma da aorta e dissecção arterial.
- f. Dor orofaríngea: os seguintes termos foram combinados: dor faringolaríngea e dor orofaríngea.
- g. Hemoptise: os seguintes termos foram combinados: hemoptise e hemorragia pulmonar.
- h. Dor abdominal: os seguintes termos foram combinados: dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior.
- i. Estomatite: os seguintes termos foram combinados: estomatite e estomatite aftosa.
- j. Perfuração gastrointestinal: Os seguintes termos foram combinados: perfuração gastrointestinal e perfuração intestinal.
- k. Colecistite: os seguintes termos foram combinados: colecistite e colecistite calculosa.
- l. Exantema: os seguintes termos foram combinados: dermatite psoriaforme, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e exantema pruriginoso.
- m. Descoloração da pele: os seguintes termos foram combinados: descoloração da pele, pele amarelada, distúrbio da pigmentação.
- n. Fadiga: os seguintes termos foram combinados: fadiga e astenia.
- o. Edema: os seguintes termos foram combinados: edema facial, edema, edema periférico.
- p. Amilase aumentada: os seguintes termos foram combinados: amilase, amilase aumentada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecção e infestações

Foram relatados casos graves de infecção (com ou sem neutropenia) e, em alguns casos, com desfecho fatal. As infecções observadas durante o tratamento com sunitinibe são aquelas típicas em pacientes com câncer, por exemplo: infecções respiratórias (por exemplo, pneumonia, bronquite), infecções do trato urinário, da pele (por exemplo, celulite), choque séptico/seps e abscessos (por exemplo, oral, genital, anorretal, pele, membro, visceral). As infecções podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica. Raros casos de fascite necrosante, incluindo o períneo, foram relatados, algumas vezes fatais.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Foram relatados raros casos de microangiopatia trombótica em alguns casos com desfecho fatal. Recomenda-se a suspensão temporária de sunitinibe; após a resolução, o tratamento pode ser reiniciado de acordo com o julgamento médico.

Distúrbios vasculares

Eventos de tromboembolismo arterial (TEA)

Casos de eventos de tromboembolismo arterial (TEA), às vezes fatais, foram relatados em pacientes tratados com sunitinibe. Os eventos mais frequentes incluíram acidente cerebrovascular, ataque isquêmico transitório e infarto cerebral. Fatores de risco associados com TEA, além de doença maligna anterior e ≥ 65 anos, incluindo hipertensão, diabetes *mellitus* e doença tromboembólica anterior.



Eventos de tromboembolismo venoso (TEV)

Na fase de tratamento duplo-cego do estudo GIST, 7 indivíduos (3%) tratados com sunitinibe e nenhum tratado com placebo apresentaram TEV; 5 dos 7 indivíduos tinham trombose venosa profunda (TVP) de Grau 3, e 2 foram de Grau 1 ou 2. Quatro desses 7 indivíduos com GIST descontinuaram o tratamento após a primeira observação de TVP. Treze indivíduos (3%) previamente virgens de tratamento e recebendo sunitinibe para CCRm e 4 indivíduos (2%) em 2 estudos de CCRm refratário a citocinas relataram TEV. Nove desses indivíduos apresentaram embolia pulmonar: 1 com Grau 2 e 8 com Grau 4. Oito indivíduos apresentaram TVP: 1 com Grau 1, 2 com Grau 2, 4 com Grau 3 e 1 com Grau 4. Um indivíduo com embolia pulmonar no estudo CCRm refratário a citocinas teve a dose interrompida. Em indivíduos previamente virgens de tratamento e recebendo interferon- α para CCRm ocorreram 6 (2%) TEV; 1 indivíduo (< 1%) apresentou TVP Grau 3 e 5 indivíduos (1%) apresentaram embolia pulmonar, todos Grau 4. No tratamento adjuvante do estudo com CCR, foi relatada embolia pulmonar em 2,0% dos pacientes que receberam sunitinibe e em 0,7% dos pacientes que receberam placebo. TVP foi relatada em 0,3% dos pacientes que receberam sunitinibe e placebo.

Embolia pulmonar foi relatada em aproximadamente 2,2% dos pacientes com tumores sólidos* que receberam sunitinibe. Nenhum desses eventos resultou em descontinuação do tratamento; no entanto, em poucos casos, ocorreu uma redução da dose ou um atraso temporário do tratamento. Não houve outras ocorrências de embolia pulmonar nesses indivíduos após o tratamento ter reiniciado.

* Em estudos clínicos iniciais incluindo principalmente indivíduos com GIST e CCRm refratário a citocina.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Foram relatados casos raros de miopatia e/ou rabdomiólise, com ou sem falência renal aguda, em alguns casos, com desfecho fatal. A maioria desses pacientes apresentava fatores de risco preexistentes e/ou estava recebendo medicação concomitante sabidamente associada a estas reações adversas. Os pacientes com sinais e sintomas de toxicidade muscular devem ser conduzidos conforme prática médica padrão.

Segurança a longo prazo no CCR

A segurança a longo prazo do sunitinibe em pacientes com CCR metastático foi analisada através de 9 estudos clínicos completos conduzidos em primeira linha, e nas configurações de tratamento refratário de citocina e refratário de bevacizumabe. As análises incluíram 5.739 pacientes, dos quais 807 (14%) foram tratados por ≥ 2 anos até 6 anos. O tratamento prolongado com sunitinibe não foi associado a novos tipos ou aumentos na gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento e exceto pelo hipotireoidismo, a toxicidade não foi cumulativa.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico para o tratamento da superdosagem com Sutent[®] e este deve consistir em medidas gerais de suporte. Se indicado, a eliminação do medicamento não absorvido pode ser obtida por emese ou lavagem gástrica. Foram relatados casos de superdosagem; alguns casos foram associados com reações adversas consistentes com o perfil de segurança conhecido de Sutent[®].

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0466

Produzido por:
Pfizer Italia S.r.L.
Ascoli Piceno – Itália

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco,
nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SYNCAP_34

Fale
Pfizer | **0800-7701575**
www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2024	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/09/2024	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/09/2024	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
02/03/2023	0211276235	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2023	0211276235	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2023	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	12,5 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28 25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/12/2022	5016250227	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2022	5016250227	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2022	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
08/12/2020	4342457201	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2020	4342457201	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2020	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
16/01/2020	153867205	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2020	153867205	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2020	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
16/12/2019	3477460/19-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0780633/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (OPERAÇÃO	16/09/2019	- DIZERES LEGAIS - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					COMERCIAL)				
12/07/2018	0612524/19-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2019	0076501/19-5	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	08/07/2019	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
08/10/2018	0973476187	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2018	0973476187	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• DIZERES LEGAIS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
04/06/2018	0445888/18-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	0445888/18-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
06/04/2017	0553486/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	06/04/2017	0553486/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	NA	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
18/04/2016	1576311161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da receita federal do brasil	04/04/2016	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
13/03/2015	0224986/15-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2015	0224986/15-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
11/09/2014	0754874/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	11/09/2014	0754874/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	NA	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE		FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
29/07/2014	0613938/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	0613938/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• APRESENTAÇÕES • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
15/05/2014	0376742146	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2014	0376742146	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
04/04/2014	0256916147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	0256916147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28
07/02/2014	0100071143	MEDICAMENTO	07/02/2014	0100071143	MEDICAMENTO	NA	• PARA QUÊ ESTE	VP/VPS	12,5 MG CAP GEL DURA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE		CT FR PLAS OPC X 28 25 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28