

1. NOME DO MEDICAMENTO

SUTENT 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém malato de sunitinib equivalente a 50 mg de sunitinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de gelatina com a cabeça e o corpo cor de caramelo, com “Pfizer” impresso a tinta branca na cabeça, “STN 50 mg” no corpo e contendo grânulos amarelo alaranjados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tumor maligno do estroma gastrointestinal (GIST)

O SUTENT está indicado para o tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal irressecáveis e/ou metastáticos (GIST), em adultos, após insucesso do tratamento com mesilato de imatinib, devido a resistência ou intolerância.

Carcinoma de células renais metastático (MRCC)

O SUTENT está indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado e/ou metastático (MRCC) em adultos.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET)

O SUTENT está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença.

A experiência com SUTENT como tratamento de primeira linha é limitada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com sunitinib deve ser iniciada por um médico experiente na administração de anti-cancerígenos.

A posologia recomendada de SUTENT é de 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas.

Para pNET, a dose recomendada de SUTENT é de 37,5 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, sem um período de repouso programado.

Ajustes de dose

Segurança e tolerabilidade

Para GIST e MRCC podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose diária não deve exceder os 75 mg nem ser reduzida abaixo dos 25 mg.

Para pNET, podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose máxima administrada nos estudos de fase 3 de pNET foi de 50 mg diários.

Podem ser necessárias interrupções da dose com base na segurança e tolerabilidade individual.

Inibidores/indutores do CYP3A4

A co-administração de SUTENT com indutores potentes do CYP3A4, tal como a rifampicina, deverá ser evitada (ver secções 4.4 e 4.5). Caso tal não seja possível, poderá ser necessário aumentar a dose de SUTENT em incrementos de 12,5 mg (até 87,5 mg por dia para GIST e MRCC ou 62,5 mg por dia para pNET), com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade.

A co-administração de SUTENT com inibidores potentes do CYP3A4, tal como o cetoconazol, deverá ser evitada (ver secções 4.4 e 4.5). Caso tal não seja possível, poderá ser necessário reduzir a dose de SUTENT para um mínimo de 37,5 mg diários para GIST e MRCC ou 25 mg diários para pNET, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade.

Deverá ser considerada a selecção de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição ou indução do CYP3A4.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de SUTENT em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Não é relevante a utilização de Sutent em crianças desde a nascença até aos 6 anos de idade na indicação de tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal irressecáveis e/ou metastáticos (GIST), após insucesso do tratamento com mesilato de imatinib, devido a resistência ou intolerância. Não é relevante a utilização de Sutent na população pediátrica nas indicações de carcinoma de células renais avançado/metastático e tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos, com progressão da doença.

A utilização de SUTENT na população pediátrica não é recomendada.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Aproximadamente um terço dos doentes que participaram nos estudos clínicos e que receberam sunitinib tinham 65 ou mais anos. Não se observaram diferenças significativas relativas à segurança ou efectividade entre os doentes mais novos e os doentes mais velhos.

Insuficiência hepática

Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra sunitinib a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classes A e B da classificação Child-Pugh). O sunitinib não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave classe C da classificação Child-Pugh (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra SUTENT a doentes com compromisso renal (ligeiro a moderado) ou com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise. Ajustes de dose subsequentes, devem basear-se na segurança e tolerabilidade individual (ver secção 5.2).

Modo de administração

SUTENT é para administração oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se o doente não tomar uma dose, não deverá compensar com uma dose adicional. O doente deverá tomar a dose recomendada no dia seguinte, da forma habitual.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao malato de sunitinib ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A co-administração com indutores potentes do CYP3A4 deverá ser evitada pois pode diminuir a concentração plasmática do sunitinib (ver secções 4.2 e 4.5).

A co-administração com inibidores potentes do CYP3A4 deverá ser evitada pois pode aumentar a concentração plasmática do sunitinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Afecções da pele e tecidos

A alteração da coloração cutânea, possivelmente devida à cor da substância activa (amarela) é um reacção adversa frequente relacionada com o tratamento, ocorrendo em aproximadamente 30% dos doentes. Os doentes devem ser avisados que a despigmentação do cabelo ou da pele poderá também ocorrer durante o tratamento com sunitinib. Outros efeitos dermatológicos possíveis podem incluir secura, espessamento ou fissuras na pele, bolhas ou erupção cutânea ocasional nas palmas das mãos e nas plantas dos pés.

Os acontecimentos acima descritos não foram cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não resultaram em descontinuação do tratamento.

Hemorragia e hemorragia tumoral

Os acontecimentos hemorrágicos, alguns dos quais fatais, notificados pela experiência pós-comercialização, incluíram hemorragias gastrointestinais, respiratórias, tumorais, do tracto urinário e cerebrais. Ocorreu hemorragia tumoral relacionada com o tratamento em aproximadamente 2% dos doentes com GIST, em ensaios clínicos. Estes acontecimentos poderão ocorrer subitamente, e no caso de tumores pulmonares, podem surgir como hemoptises graves ou hemorragias pulmonares graves e potencialmente fatais. Num ensaio clínico de fase 2 conduzido em doentes com carcinoma do pulmão de não-pequenas células (NSCLC) metastático, ocorreu hemorragia pulmonar fatal em 2 doentes (aproximadamente 1,8%) que estavam a receber SUTENT. Ambos os doentes apresentavam histologia celular escamosa. O SUTENT não está aprovado para a utilização em doentes com carcinoma do pulmão de não-pequenas células. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos em 18% dos doentes que receberam SUTENT num estudo de GIST de fase 3, comparativamente a 17% dos doentes que receberam placebo. Dos doentes que receberam SUTENT para o tratamento em primeira linha de MRCC, 39,28% apresentaram acontecimentos hemorrágicos comparativamente a 11% dos doentes que receberam interferão- α (IFN- α). Onze doentes (3,1%) com sunitinib tiveram acontecimentos hemorrágicos relacionados com o tratamento, de Grau 3 ou superior, *versus* 1 (0,3)% de doentes com IFN- α . Dos doentes com MRCC refractários à citocina que receberam malato de sunitinib, 26% apresentaram hemorragia. Num estudo de fase 3 de pNET, acontecimentos hemorrágicos, excluindo epistaxis, ocorreram em 19% dos doentes que receberam sunitinib comparativamente a 4% dos doentes que receberam placebo. A avaliação de rotina deste acontecimento deve incluir contagem completa das células sanguíneas e exame físico.

A epistaxis foi a reacção adversa hemorrágica mais frequente, tendo sido relatado para aproximadamente metade dos doentes com tumores sólidos que apresentaram acontecimentos hemorrágicos. Alguns dos acontecimentos de epistaxis foram graves, mas muito raramente fatais.

Doenças gastrointestinais

As reacções adversas gastrointestinais mais frequentemente notificados foram náuseas, diarreia, estomatite, dispepsia e vómitos (ver secção 4.8).

As medidas de suporte para as reacções adversas gastrointestinais que requerem tratamento podem incluir administração de medicamentos com propriedades anti-eméticas ou anti-diarreicas.

Raramente, ocorreram complicações gastrointestinais graves e por vezes fatais, incluindo perfuração gastrointestinal, em doentes com doença maligna intra-abdominal tratados com sunitinib. Ocorreram hemorragias gastrointestinais graves relacionadas com o tratamento em 0,5% dos doentes a receber placebo no estudo de GIST de fase 3.

Hipertensão

Foi notificada hipertensão relacionada com o tratamento em aproximadamente 16% dos doentes com tumores sólidos. A dose de sunitinib foi reduzida ou a sua administração temporariamente suspensa em aproximadamente 2,7% dos doentes que sofreram de hipertensão. Em nenhum destes doentes sunitinib foi permanentemente descontinuado. Ocorreu hipertensão grave (sistólica >200 mmHg ou diastólica de 110 mmHg) em 4,7% dos doentes com tumores sólidos. Foi notificada hipertensão relacionada com o tratamento em, aproximadamente, 30% dos doentes que receberam malato de sunitinib para o tratamento de primeira linha do MRCC, comparativamente a 6% de doentes a tomar IFN- α . Ocorreu hipertensão grave em 12% dos doentes com tratamento de primeira linha com malato de sunitinib e em 6% dos doentes a receber IFN- α . No estudo de fase 3 de pNET, foi notificada hipertensão relacionada com o tratamento em 23% dos doentes a receber sunitinib comparativamente a 4% dos doentes a receber placebo. Nos doentes com pNET ocorreu hipertensão grave em 10% dos doentes com sunitinib e em 3% dos doentes com placebo. Os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e apropriadamente controlados. É recomendada a suspensão temporária em doentes com hipertensão grave que não se encontra controlada com o acompanhamento médico. O tratamento poderá ser retomado assim que a hipertensão estiver apropriadamente controlada.

Doenças hematológicas

Foram notificados decréscimos na contagem absoluta de neutrófilos de gravidade Grau 3 e 4 respectivamente em 10% e 1,7% dos doentes no estudo de fase 3 do GIST, em 16% e 1,6% dos doentes no estudo de fase 3 do MRCC e ainda em 13% e 2,4% dos doentes no estudo de fase 3 de pNET. Foram notificados decréscimos na contagem de plaquetas de gravidade Grau 3 e 4 respectivamente em 3,7% e 0,4% dos doentes no estudo de fase 3 do GIST, em 8,2% e 1,1% dos doentes no estudo de fase 3 do MRCC e em 3,7 e 1,2% dos doentes no estudo de fase 3 de pNET. Os acontecimentos adversos acima descritos não foram cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não resultaram na descontinuação do tratamento. Nos estudos de fase 3, nenhum destes acontecimentos foram fatais, mas foram notificados acontecimentos hematológicos fatais raros, incluindo hemorragia associada a trombocitopenia e infecções neutropénicas, durante a experiência pós-comercialização.

Foi observado que a anemia ocorre tanto no início do tratamento com sunitinib, como mais tarde; foram notificados casos de Grau 3 e 4.

Deve ser realizada uma contagem completa das células sanguíneas no início de cada ciclo de tratamento, nos doentes a receber tratamento com sunitinib.

Cardiopatias

Os acontecimentos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e alterações do miocárdio, alguns dos quais fatais, têm sido notificados durante a experiência pós-comercialização. Estes dados sugerem que o sunitinib aumenta o risco de cardiomiopatia. Nos doentes tratados não foram identificados, além do efeito específico do fármaco, factores de risco adicionais para cardiomiopatia induzida por sunitinib. Em ensaios clínicos, ocorreu diminuição na FEVE $\geq 20\%$ e abaixo do limite inferior do normal, em aproximadamente 2% dos doentes com GIST tratados com SUTENT, em 4% dos doentes com carcinoma de células renais metastático refractário às citocinas e em 2% dos doentes com GIST tratados com placebo. Estas diminuições do FEVE não aparentam ter sido progressivas e melhoraram frequentemente com a continuação do tratamento. No estudo do tratamento em primeira linha do MRCC, 27% dos doentes que receberam SUTENT e 15% dos doentes que receberam IFN- α apresentaram um valor de FEVE abaixo do limite inferior do normal. Em dois doentes (<1%) que receberam sunitinib foi diagnosticada insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Foram notificadas “insuficiência cardíaca”, “insuficiência cardíaca congestiva” ou “insuficiência ventricular esquerda” relacionadas com o tratamento, em 0,7% dos doentes com GIST tratados com SUTENT e em 1% dos doentes tratados com placebo. No estudo principal de GIST de fase 3 (n=312) as reacções cardíacas fatais relacionados com o tratamento, ocorreram em 1% dos doentes, em cada

braço do estudo (isto é, braço sunitinib e braço placebo). Num estudo de fase 2 de doentes com MRCC refractários às citocinas, 0,9% dos doentes tiveram enfarte do miocárdio fatal relacionado com o tratamento e num estudo de fase 3 com doentes em tratamento de primeira linha do MRCC, 0,6% dos doentes no braço IFN- α e 0% de doentes no braço sunitinib, tiveram acontecimentos cardíacos fatais. No estudo de fase 3 de pNET, um doente (1%) que recebeu sunitinib teve insuficiência cardíaca fatal relacionada com o tratamento. A relação entre a inibição dos receptores da tirosina-cinase e a função cardíaca, se existir, permanece por esclarecer.

Os doentes que apresentaram acontecimentos cardíacos nos 12 meses anteriores à administração de sunitinib, como enfarte do miocárdio (incluindo angina instável/grave), *bypass* coronário/arterial periférico, ICC sintomática, acidente vascular cerebral ou isquémico transitório ou embolia pulmonar foram excluídos dos ensaios clínicos com sunitinib. Não é conhecido se os doentes com estas condições concomitantes possam ter maior risco de desenvolver disfunção ventricular esquerda relacionada com o fármaco. Deve existir uma monitorização cuidadosa para sinais e sintomas clínicos de ICC, especialmente em doentes com factores de risco cardíaco e/ou história de doença arterial coronária.

Recomenda-se que os médicos avaliem estes riscos *versus* os potenciais benefícios do medicamento. Estes doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICC enquanto estiverem a receber sunitinib. Deverão ser igualmente consideradas avaliações de base e periódicas da FEVE enquanto o doente estiver a receber sunitinib. Em doentes sem factores de risco cardíacos, deverá ser considerada uma avaliação de base da fracção de ejeção.

Na presença de manifestações clínicas de ICC, é recomendada a descontinuação de SUTENT. A administração de SUTENT deve ser interrompida e/ou a dose reduzida em doentes sem evidência clínica de ICC, mas que apresentem uma fracção de ejeção <50% e > 20% abaixo do valor de base.

Prolongamento do intervalo QT

Dados de estudos não-clínicos (*in vivo* e *in vitro*) com doses superiores à dose humana recomendada, indicam que o sunitinib tem o potencial para inibir o processo da acção de repolarização cardíaca (por ex. prolongamento do intervalo QT).

Ocorreram aumentos no intervalo QTc até 500 msec em 0,5% e alterações desde a *baseline* acima de 60 msec em 1,1% dos 450 doentes com tumores sólidos. Ambos os parâmetros são reconhecidos como alterações potencialmente significativas. Em concentrações de aproximadamente o dobro das concentrações terapêuticas, sunitinib demonstrou prolongar o intervalo QTcF (correção de Frederica).

O prolongamento do intervalo QTc foi investigado num ensaio com 24 doentes, com idades entre os 20-87 anos, com doença maligna avançada. O resultado deste estudo demonstrou que sunitinib teve um efeito no intervalo QTc (definido como uma alteração média ajustada pelo placebo > 10 msec com o limite superior do IC 90% >15 msec) em concentrações terapêuticas (Dia 3) utilizando o método de correção diário da *baseline*, e em concentrações superiores às terapêuticas (Dia 9) utilizando ambos os métodos de correção da *baseline*. Nenhum doentes apresentou um valor de QTc>500 msec. Embora se observasse um efeito no intervalo QTcF no Dia 3, 24 h após a toma (isto é, na concentração plasmática terapêutica esperada após a dose inicial recomendada de 50 mg) com o método de correção diário da *baseline*, o significado clínico deste achado não é claro.

Utilizando avaliações abrangentes de séries de ECG em tempos que correspondem ou à exposição terapêutica ou a exposições superiores à terapêutica, em nenhum dos doentes, nas populações avaliáveis ou ITT, observou-se um desenvolvimento do prolongamento do intervalo QTc considerado “grave” (isto é, igual ou superior ao Grau 3 da CTCAE versão 3.0).

Nas concentrações plasmáticas terapêuticas, a alteração média máxima do intervalo QTcF (correção de Frederica) a partir da *baseline* foi de 9,6 msec (IC90% 15,1 msec). Em concentrações de aproximadamente o dobro das concentrações terapêuticas, a alteração máxima do intervalo QTcF a partir da *baseline* foi de 15,4 msec (IC90% 22,4 msec). A moxifloxacina (400 mg), utilizada como

controlo positivo, demonstrou uma alteração média máxima do intervalo QTcF a partir da *baseline* de 5,6 mseg. Nenhum indivíduo teve um efeito no intervalo QTc superior ao Grau 2 (CTCAE versão 3.0).

O prolongamento do intervalo QT pode conduzir a aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *Torsade de pointes*. Foi observada *Torsade de pointes* em < 0,1% dos doentes expostos a sunitinib. O sunitinib deve ser usado com precaução em doentes com uma história conhecida de prolongamento do intervalo QT, em doentes que se encontrem a tomar antiarrítmicos ou em doentes com doença cardíaca pré-existente relevante, bradicardia ou perturbações electrolíticas.

A administração concomitante do sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4, deve ser limitada, devido ao possível aumento das concentrações plasmáticas de sunitinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Acontecimentos tromboembólicos venosos

Os acontecimentos tromboembólicos venosos relacionados com o tratamento foram notificados em, aproximadamente, 1,0% de doentes com tumores sólidos, que receberam SUTENT nos ensaios clínicos, incluindo GIST e MRCC.

Sete doentes (3%) a receber SUTENT e nenhum doente a receber placebo num estudo de fase 3 realizado em GIST apresentaram acontecimentos tromboembólicos venosos; cinco dos sete foram tromboes venosas profundas (TVP) ou tromboes de Grau 3 e dois foram Grau 1 e 2. Quatro destes sete doentes com GIST suspenderam o tratamento após a primeira observação de TVP.

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos em treze doentes (3%) que receberam SUTENT no estudo de fase 3 para o tratamento em primeira linha do MRCC e quatro doentes (2%) dos dois estudos em MRCC refractário às citocinas tiveram notificações de acontecimentos tromboembólicos venosos relacionados com o tratamento. Nove destes doentes apresentaram embolia pulmonar, uma de Grau 2 e oito de Grau 4. Oito destes doentes apresentaram TVP, uma de Grau 1, dois de Grau 2, quatro de Grau 3 e uma de Grau 4.

Não foram notificados acontecimentos tromboembólicos relacionados com o tratamento nos doentes a receber sunitinib e uma TVP de Grau 2 foi notificada para um doente a receber placebo no estudo de fase 3 de pNET.

Em doentes que receberam IFN- α para o tratamento em primeira linha do MRCC, ocorreram seis (2%) acontecimentos tromboembólicos venosos; um doente (<1%) apresentou TVP de Grau 3 e cinco doentes (1%) apresentaram embolias pulmonares, todas de Grau 4.

Não foram notificados casos fatais nos estudos de registo do GIST, MRCC e pNET. Têm sido observados casos fatais em pós-comercialização (ver acontecimentos respiratórios e secção 4.8).

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Foram notificados casos de acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATA), por vezes fatais, em doentes tratados com sunitinib. Os acontecimentos mais frequentes incluíram acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório e enfarte cerebral. Os factores de risco associados a ATA adicionalmente a doença maligna subjacente e idade \geq 65 anos, incluíram hipertensão, diabetes mellitus, e doença tromboembólica prévia.

Acontecimentos respiratórios

Os doentes que apresentaram embolia pulmonar nos 12 meses antecedentes aos ensaios clínicos com SUTENT foram excluídos dos mesmos.

Foram notificados acontecimentos pulmonares relacionados com o tratamento (por ex.: dispneia, derrame pleural, embolia pulmonar ou edema pulmonar) nos doentes que receberam SUTENT nos estudos de registo de fase 3, em aproximadamente, 5% de doentes com GIST, 14% dos doentes com MRCC e em 7,2% dos doentes com pNET.

Aproximadamente 8% dos doentes com tumores sólidos, incluindo GIST e MRCC, que receberam SUTENT em ensaios clínicos, apresentaram acontecimentos pulmonares relacionados com o tratamento.

Foram observados casos de embolia pulmonar em, aproximadamente, 1,3% de doentes com GIST e em aproximadamente 0,8% de doentes com MRCC, que receberam SUTENT em estudos de fase 3 (ver secção 4.4 – Acontecimentos tromboembólicos venosos). Não foi notificada embolia pulmonar relacionada com o tratamento nos doentes com pNET que receberam sunitinib no estudo de fase 3. Têm sido raros os casos observados, em pós comercialização, com resultado fatal.

Disfunção da tiróide

Recomenda-se a análise laboratorial da função da tiróide no início do tratamento em todos os doentes. Os doentes com hipotiroidismo ou hipertiroidismo prévio devem ser tratados de acordo com a prática clínica corrente, antes do início do tratamento com sunitinib. Durante o tratamento com sunitinib, deve ser efectuada uma monitorização de rotina da função tiróide, de 3 em 3 meses. Adicionalmente, os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente a sinais e sintomas de disfunção da tiróide durante o tratamento, e os doentes que desenvolvam sinais e/ou sintomas sugestivos de disfunção da tiróide devem realizar testes laboratoriais da função tiroideia, de acordo com os critérios clínicos. Os doentes que desenvolvam disfunção da tiróide devem ser tratados de acordo com a prática clínica corrente.

Foi observado que o hipotiroidismo ocorre tanto no início do tratamento com sunitinib, como mais tarde.

O hipotiroidismo foi notificado como acontecimento adverso em 7 doentes (4%) tratados com sunitinib dos dois estudos realizados no carcinoma de células renais metastático refractário às citocinas; em 61 doentes (16%) que receberam sunitinib e em três doentes (<1%) no braço de tratamento com INF- α , no estudo realizado em primeira linha do MRCC. Adicionalmente, registaram-se aumentos da TSH em 4 doentes (2%) com MRCC refractário às citocinas. Globalmente, 7% da população com carcinoma de células renais metastático apresentaram evidência clínica ou laboratorial de hipotiroidismo emergente do tratamento. Foi observado hipotiroidismo adquirido emergente do tratamento em 8 (4%) doentes com GIST a receber sunitinib versus 1 (1%) a receber placebo. No estudo de fase 3 de pNET, não foi notificado hipotiroidismo relacionado com o tratamento em 5 doentes (6%) a receber sunitinib e num doente (1%) com placebo.

Foram notificados casos raros de hipertiroidismo, alguns seguidos de hipotiroidismo, em ensaios clínicos e em experiência pós-comercialização.

Pancreatite

Foram observados aumentos nas actividades da lipase e da amilase séricas em doentes com diversos tumores sólidos medicados com sunitinib. Os aumentos nas actividades da lipase, em doentes com diversos tipos de tumores sólidos, foram transitórios e geralmente não foram acompanhados por sinais ou sintomas de pancreatite.

Foi pouco frequentemente observada pancreatite (<1%) nos doentes a receber SUTENT para o tratamento de GIST ou MRCC.

Foram notificados casos de acontecimentos pancreáticos graves, alguns dos quais fatais. Se estiverem presentes sintomas de pancreatite, os doentes devem descontinuar sunitinib e receber medidas de suporte adequadas.

Não foi notificada pancreatite relacionada com o tratamento no estudo de fase 3 de pNET.

Hepatotoxicidade

Foi observada hepatotoxicidade em doentes tratados com sunitinib. Foram observados casos de insuficiência hepática, alguns fatais, em < 1% dos doentes com tumores sólidos tratados com sunitinib. É indicado monitorizar as análises da função hepática (alanina transaminase [ALT], aspartato

transaminase [AST], níveis de bilirrubina) antes de iniciar o tratamento, durante cada ciclo do tratamento e como indicado clinicamente.

Se estiverem presentes sinais ou sintomas de falência hepática, SUTENT deve ser descontinuado e devem ser fornecidas as medidas de suporte adequadas.

Função renal

Foram notificados casos de compromisso renal, insuficiência renal e/ou insuficiência renal aguda, em alguns casos foram fatais.

Os factores de risco associados com compromisso/insuficiência renal em doentes a receber tratamento com sunitinib incluíram, adicionalmente ao carcinoma das células renais subjacente, idade avançada, diabetes mellitus, insuficiência renal subjacente, falência cardíaca, hipertensão, sépsis, desidratação/hipovolémia e rabdomiólise.

A segurança do tratamento continuado com SUTENT, em doentes com proteinúria moderada a grave, não foi sistematicamente avaliada.

Foram notificados casos de proteinúria e casos raros de síndrome nefrótica. Recomenda-se análises à urina no início do tratamento, e os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento ou agravamento da proteinúria.

O sunitinib deve ser descontinuado em doentes com síndrome nefrótica.

Fístula

Se houver formação de fístula, o tratamento com sunitinib deve ser interrompido. A informação disponível sobre a utilização continuada de sunitinib em doentes com fístula é limitada.

Dificuldade na cicatrização de feridas

Foram notificados casos de dificuldade na cicatrização de feridas durante o tratamento com sunitinib.

Não foram efectuados estudos clínicos oficiais sobre o efeito do sunitinib na cicatrização das feridas. É recomendada, por precaução, a interrupção temporária do tratamento com sunitinib em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos *major*. A experiência clínica relativamente ao tempo necessário para reiniciar a terapêutica após uma intervenção cirúrgica *major*, é limitada. Por esse motivo, a decisão de retomar o tratamento com sunitinib após uma intervenção cirúrgica *major*, deve ser baseada na avaliação clínica da recuperação da cirurgia.

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com SUTENT. A maioria dos casos ocorreu em doentes que receberam tratamento prévio ou concomitante com bifosfonatos administrados por via intravenosa e para os quais a osteonecrose é um risco identificado. É recomendada precaução quando o SUTENT e os bifosfonatos, por via IV, são utilizados concomitante ou sequencialmente.

Os procedimentos odontológicos invasivos são também um factor de risco identificado.

Previamente ao tratamento com SUTENT deve ser efectuado um exame odontológico e devem ser reforçados os cuidados odontológicos preventivos apropriados.

Em doentes que receberam ou estão a receber tratamento com bifosfonatos por via intravenosa, se possível, devem ser evitados procedimentos odontológicos invasivos (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade/Angioedema

Se ocorrer angioedema devido a hipersensibilidade, o tratamento com sunitinib deve ser interrompido e devem ser fornecidos os cuidados médicos adequados.

Doenças do sistema nervoso

Alterações do paladar

Foi notificado disgeusia em aproximadamente 28% dos doentes tratados com SUTENT em ensaios.

Convulsões

Foram observadas convulsões nos estudos clínicos com SUTENT e na experiência pós-comercialização, em indivíduos com ou sem evidência radiológica de metástases cerebrais. Adicionalmente, existiram poucas notificações (<1%) de indivíduos que apresentaram convulsões e evidência radiológica da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Os doentes com convulsões e sinais/sintomas consistentes com síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, tais como hipertensão, cefaleias, diminuição do estado de alerta, alterações da função mental e perda visual, incluindo cegueira cortical, deverão ser controlados com seguimento médico, que inclua o controlo da hipertensão. Recomenda-se a suspensão temporária de SUTENT; o tratamento pode ser retomado após resolução, de acordo com o critério do médico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

Medicamentos que podem **aumentar** as concentrações plasmáticas de sunitinib:

A administração concomitante de uma dose única de sunitinib com o inibidor potente do CYP3A4, cetoconazol, em voluntários saudáveis resultou num aumento de, respectivamente, 49% e 51% nos valores de $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\infty}$ da combinação [sunitinib+metabolito principal].

A administração de sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4 (ex., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina e sumo de toranja) poderá aumentar as concentrações de sunitinib.

Assim, deverá ser evitada a administração de SUTENT com os inibidores ou deverá ser considerada a escolha de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição do CYP3A4. Se tal não for possível, poderá ser necessário reduzir a dose de SUTENT até um mínimo de 37,5 mg diários para GIST e MRCC ou 25 mg diários para pNET, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade (ver secção 4.2).

Medicamentos que podem **diminuir** as concentrações plasmáticas de sunitinib:

A administração concomitante de uma dose única de sunitinib com o indutor do CYP3A4, rifampicina, em voluntários saudáveis resultou na redução de, respectivamente, 23% e 46% nos valores de $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\infty}$ da combinação [sunitinib+metabolito principal]. A administração de sunitinib com indutores potentes do CYP3A4 (ex., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo hiperício/*Hypericum perforatum*) poderá diminuir as concentrações de sunitinib. Como tal, a administração concomitante de indutores deverá ser evitada ou deverá ser considerada a selecção de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição ou indução do CYP do CYP3A4. Se tal não for possível, poderá ser necessário aumentar a dose de SUTENT em incrementos de 12,5 mg (até 87,5 mg por dia para GIST e MRCC ou 62,5 mg para pNET), com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade (ver secção 4.2).

Para manter as concentrações alvo de sunitinib, deve ser considerada a selecção de medicação concomitante com menor potencial de indução enzimática. Se tal não for possível, podem ser necessários ajustes de dose de SUTENT (ver secção 4.2).

Anticoagulantes

Em doentes tratados com sunitinib raramente foi observada hemorragia (ver secções 4.4 e 4.8). Os doentes a receber tratamento concomitante com anti-coagulantes (ex., varfarina, acenocumarole) podem ser monitorizados periodicamente por contagem completa das células sanguíneas (plaquetas), factores de coagulação (tempo de protrombina/Relação Internacional Normalizada (INR)) e exame físico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos em mulheres grávidas a utilizar SUTENT. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações fetais (ver secção 5.3). O SUTENT não deve ser utilizado durante a gravidez nem em qualquer mulher em idade fértil que não utilize um método contraceptivo eficaz, excepto se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto. Se SUTENT for administrado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida durante o tratamento com SUTENT, deverá ser informada dos potenciais riscos para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar engravidar durante o tratamento com SUTENT.

Amamentação

Em ratos, o sunitinib e/ou os seus metabolitos são excretados pelo leite. Não se sabe se o sunitinib ou o seu principal metabolito activo é excretado no leite humano. Uma vez que as substâncias activas são frequentemente excretados no leite humano e devido à possibilidade de reacções adversas graves em crianças que estão a ser amamentadas, as mulheres não deverão amamentar enquanto estiverem a tomar SUTENT.

Fertilidade

Com base em achados não clínicos, a fertilidade masculina e feminina pode estar comprometida pelo tratamento com SUTENT (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos para o facto de poderem sentir tonturas durante o tratamento com sunitinib.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas graves mais importantes relacionadas com o SUTENT em doentes com tumores sólidos foram: embolia pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensão (0,4%). As reacções adversas mais frequentes, de qualquer Grau (ocorridas em pelo menos 20% dos doentes), incluíram: fadiga, doenças gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas, estomatite, dispepsia e vómitos; alteração da coloração cutânea; disgeusia e anorexia. As reacções adversas de Grau 3 mais frequentes, foram a fadiga, a hipertensão e a neutropenia, e o aumento da lipase foi a reacção adversa Grau 4 mais frequentes, em doentes com tumores sólidos. Ocorreu hepatite e insuficiência hepática em <1% dos doentes e prolongamento do intervalo QT em <0,1% (ver secção 4.4).

Os acontecimentos fatais, para além dos descritos na secção 4.4 ou na secção 4.8, que foram considerados possivelmente relacionados com sunitinib incluíram falência orgânica multi-sistémica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiólise, acidente cerebrovascular, desidratação, insuficiência supra-renal, renal e respiratória, derrame pleural, pneumotórax, choque e morte súbita.

As reacções adversas que foram notificadas em >2% dos doentes com GIST e MRCC e em 5% dos doentes com pNET no estudo de fase 3, encontram-se abaixo descritas por classes de sistemas de órgãos, frequência e grau de gravidade (NCI-CTCAE). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As frequências são definidas por: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1- Reacções adversas com SUTENT notificadas nos estudos de GIST

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)
	Muito frequentes	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)
	Muito frequentes	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)
	Frequentes	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Linfopenia	10 (2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)
Doenças endócrinas	Muito frequentes	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite ^a	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia	14 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Alterações do paladar ^b	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Cefaleias	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Parestesias	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Tonturas	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Neuropatia periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Hipoestesia	10 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão	101 (23,0%)	43 (9,8%)	0 (0,0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Dispneia	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Cromatúria	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Estomatite	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Dor abdominal ^c /distensão	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)
	Muito frequentes	Flatulência	46 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Dor na cavidade oral	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Obstipação	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Glossodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Xerostomia	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Refluxo gastroesofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
	Frequentes	Úlcera na boca	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Desconforto oral	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Pele amarela/Alteração da coloração cutânea	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Alterações da coloração do cabelo	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Erupção cutânea	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Secura cutânea	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Alopécia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Dermatite	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Reacção cutânea	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Eczema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Prurido	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Hiperpigmentação cutânea	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Esfoliação cutânea	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Bolha	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Lesão cutânea	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades/membros	54 (12,3%)	5 (1,1%)
Frequentes		Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Frequentes		Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frequentes		Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frequentes		Dor de costas	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Frequentes		Fraqueza muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga/Astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)
	Muito frequentes	Inflamação das mucosas	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)
	Muito frequentes	Edema ^d	59 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da lipase	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)
	Frequentes	Diminuição da contagem de células brancas ^e	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Diminuição da fracção de ejeção	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Diminuição da hemoglobina	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Diminuição da contagem plaquetária	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Diminuição do peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reacções adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
	Frequentes	Aumento da creatinina fosfoquinase sérica	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Aumento da amilase	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Aumento do aspartato aminotransferase	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
		Qualquer acontecimento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)	53 (12,0%)

Foram combinadas as seguintes designações:

^a Anorexia e diminuição do apetite

^b Disgeusia, ageusia e alteração do paladar

^c Dor abdominal e dor abdominal superior

^d Edema, edema periférico e edema facial

^e Diminuição da contagem de células brancas, diminuição da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de leucócitos

Tabela 2- Reacções adversas com SUTENT notificadas em estudos do MRCC em doentes refractários à citocina e tratamento em primeira linha

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reacções Adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia	89 (16,4%)	46 (8,5%)	5 (0,9%)
	Muito frequentes	Trombocitopenia	86 (15,8%)	37 (6,8%)	5 (0,9%)
	Muito frequentes	Anemia	68 (12,5%)	21 (3,9%)	4 (0,7%)
	Muito Frequentes	Leucopenia	55 (10,1%)	20 (3,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Linfopenia	21 (3,9%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)
Doenças endócrinas	Muito frequentes	Hipotiroidismo	69 (12,7%)	7 (1,3%)	0 (0%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito Frequentes	Diminuição do apetite ^a	205 (37,7%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Desidratação	33 (6,1%)	7 (1,3%)	1 (0,2%)
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia	22 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Depressão	15 (2,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Alterações do paladar ^b	251 (46,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Cefaleias	82 (15,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frequentes	Tonturas	38 (7,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Neuropatia Periférica	35 (6,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Parestesia	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Hipoestesia	20 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Hiperestesia	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Afecções oculares	Frequentes	Aumento da	39 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações Adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
		secreção lacrimal			
	Frequentes	Edema da pálpebra	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão	149 (27,4%)	56 (10,3%)	0 (0%)
	Frequentes	Rubor	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Afrontamentos	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Epistaxis	87 (16,0%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frequentes	Dispneia	45 (8,3%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Frequentes	Dor faringolaríngea	26 (4,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Tosse	23 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Disfonia	16 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Secura nasal	14 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Efusão pleural	12 (2,2%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frequentes	Congestão nasal	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Dispneia de esforço	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	326 (59,9%)	39 (7,2%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Náuseas	290 (53,3%)	19 (3,5%)	0 (0%)
	Muito Frequentes	Estomatite / Estomatite aftosa	192 (35,3%)	14 (2,6%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Dispepsia	189 (34,7%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Vômitos	180 (33,1%)	17 (3,1%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Dor abdominal ^c / distensão	99 (18,2,5%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Obstipação	83 (15,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Glossodinia	63 (11,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Dor na cavidade oral	62 (11,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Flatulência	60 (11,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Xerostomia	56 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Refluxo gastroesofágico	50 (9,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Disfagia	20 (3,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Queilite	19 (3,5%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Hemorragia gengival	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Hemorróidas	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Proctalgia	17 (3,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Úlcera mucosa	16 (2,9%)	0 (0%)	1 (0,2%)
	Frequentes	Hemorragia rectal	13 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Desconforto gástrico	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0,%)

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações Adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
	Frequentes	Eructação	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Coloração amarela/Alteração da coloração cutânea/Alterações da pigmentação	153 (28,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	139 (25,6%)	44 (8,1%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Erupção cutânea	122 (22,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
	Muito frequentes	Secura cutânea	108 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Alteração da coloração do cabelo	103 (18,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Alopécia	64 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Eritema	58 (10,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Dermatite esfoliativa	47 (8,6%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Reacção cutânea/Alterações cutâneas	42 (7,7%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Frequentes	Prurido	40 (7,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Edema periorbital	31 (5,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Lesão cutânea	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Dermatite	26 (4,8%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Alteração da coloração das unhas	25 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Bolhas	23 (4,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Hiperqueratose	22 (4,0%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Acne	19 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades	96 (17,6%)	6 (1,1%)
Frequentes		Artralgia	51 (9,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Frequentes		Mialgia	49 (9,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
Frequentes		Espasmos musculares	26 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Frequentes		Dor de costas	17 (3,1%)	2 (0,4%)	0 (0%)
Frequentes		Dor musculoesquelética	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Cromatúria	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga/astenia	373 (68,6%)	93 (17,1%)	1 (0,2%)
	Muito frequentes	Inflamação das mucosas	134 (24,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Edema ^d	83 (15,3%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frequentes	Pirexia	37 (6,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reacções Adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
	Frequentes	Arrepios	34 (6,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Dor	21 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frequentes	Dor no peito	13 (2,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Sintomas semelhantes aos da gripe	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Diminuição/Anomalia da fracção de ejeção	86 (15,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Muito frequentes	Diminuição de peso	58 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frequentes	Diminuição da contagem plaquetária	41 (7,5%)	15 (2,8%)	2 (0,4%)
	Frequentes	Diminuição da contagem de células brancas ^e	37 (6,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Frequentes	Aumento da lipase	36 (6,6%)	19 (3,5%)	11 (2,0%)
	Frequentes	Diminuição da hemoglobina	25 (4,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Frequentes	Aumento da amilase sérica	19 (3,5%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)
	Frequentes	Aumento da creatinina fosfoquinase sérica	19 (3,5%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
	Frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase	18 (3,3%)	7 (1,3%)	0 (0%)
	Frequentes	Aumento da creatinina sérica	17 (3,1%)	3 (0,46%)	0 (0%)
	Frequentes	Aumento da pressão sanguínea	15 (2,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase	14 (2,6%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
		Qualquer acontecimento adverso	524 (96,3%)	297 (54,6%)	59 (10,8%)

Foram combinadas as seguintes designações:

^a Anorexia e diminuição do apetite

^b Disgeusia, ageusia e alteração do paladar

^c Dor abdominal e dor abdominal superior

^d Edema, edema periférico e edema facial

^e Diminuição da contagem de células brancas, diminuição da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de leucócitos

Tabela 3 – Reacções adversas notificadas nos estudos de fase 3 de pNET com SUTENT

<i>Classes de Sistemas de Órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reacções adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
Doenças do sangue e do	Muito frequentes	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)

<i>Classes de Sistemas de Órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
	Frequentes	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
Doenças endócrinas	Frequentes	Hipotirodismo	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Diminuição do apetite	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Cefaleia	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Tonturas	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Afecções oculares	Frequentes	Edema da pálpebra	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Vaculopatias	Muito frequentes	Hipertensão	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Dispneia	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Náusea	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Estomatite	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Dor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Obstipação	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Boca seca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Dor no abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Estomatite aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Flatulência	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Hemorragia gengival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alterações da cor do cabelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Rash	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muito frequentes	Pele seca	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Doenças das unhas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

<i>Classes de Sistemas de Órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os Graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
	Frequentes	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Amarelecimento da pele	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Alopécia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor nas extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frequentes	Artralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muito frequentes	Inflamação das mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Diminuição do peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
		Qualquer acontecimento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

Tabela 4 - Reações adversas notificadas através da experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram notificadas durante a experiência pós-comercialização com SUTENT. Estas reações incluem notificações de casos espontâneos, bem como, acontecimentos adversos graves de estudos a decorrer, de programas de acesso alargado, estudos de farmacologia clínica e estudos exploratórios em indicações não aprovadas.

Infecções e infestações^a	
Pouco frequentes*	Infecções (com ou sem neutropenia)
Doenças do sangue e do sistema linfático^b	
Pouco frequentes*	Microangiopatia trombótica
Doenças do sistema imunitário^c	
Pouco frequentes*	Angioedema, reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas^d	
Pouco frequentes*	Hipertiroidismo
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Falência cardíaca, falência cardíaca congestiva, falência ventricular esquerda
Raros	Prolongamento do intervalo QT, <i>Torsade de pointes</i>
Pouco frequentes*	Cardiomiopatia, derrame pericárdico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes*	Hemoptise
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Pancreatite
Raros	Perfuração gastrointestinal
Afecções hepatobiliares^e	
Pouco frequentes	Falência hepática
Pouco frequentes*	Hepatite
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos^f	
Pouco frequentes*	Miopatia e/ou rabdomiólise
Pouco frequentes*	Formação de fístula
Pouco frequentes*	Dificuldade na cicatrização de feridas
Pouco frequentes*	Osteonecrose da mandíbula
Doenças renais e urinárias^g	
Pouco frequentes*	Insuficiência renal, insuficiência renal aguda, proteinúria, síndrome nefrótico

Doenças pulmonares^h	
Pouco frequentes*	Derrame pleural
Pouco frequentes*	Embolismo pulmonar e insuficiência respiratória
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento da concentração da hormona estimulante da tiróide (TSH)

*Frequência das reacções adversas calculada com base na metodologia 3/X descrita na Norma Orientadora do Resumo das Características do Medicamento.

^a**Infecções e infestações:** Foram notificados casos de infecções graves (com ou sem neutropenia), incluindo pneumonia. Alguns casos foram fatais.

^b**Doenças do sangue e do sistema linfático:** Foram notificados casos raros de microangiopatia trombótica. Recomenda-se a suspensão temporária de SUTENT; após a resolução do problema o tratamento pode ser retomado de acordo com o critério do médico.

^c**Doenças do sistema imunitário:** Foram notificadas reacções de hipersensibilidade, incluindo angioedema.

^d**Doenças endócrinas:** Foram notificados casos raros de hipertiroidismo, alguns dos quais seguidos por hipotiroidismo, em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização (ver também secção 4.4).

^e**Afecções hepatobiliares:** Foram notificados casos de disfunção hepática e que podem incluir análises da função hepática anómalas, hepatite ou falência hepática (ver também secção 4.4).

^f**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Foram notificados casos raros de miopatia e/ou rabdomiólise, alguns dos quais com falência renal aguda. Os doentes com sinais ou sintomas de toxicidade muscular devem ser tratados de acordo com a prática médica corrente.

Foram notificados casos de formação de fístula, por vezes associada a necrose ou regressão tumoral, em que alguns casos foram fatais.

Foram notificados casos de dificuldade na cicatrização de feridas durante o tratamento com sunitinib.

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com SUTENT, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham factores de risco para a osteonecrose da mandíbula identificados, particularmente, exposição a bifosfonatos por via intravenosa e/ou história de doenças odontológicas que tenham necessitado de procedimentos invasivos (ver também secção 4.4).

^g**Doenças renais e urinárias:** Foram notificados casos de compromisso renal, insuficiência renal e/ou insuficiência renal aguda, em alguns dos casos fatais.

Foram notificados casos de proteinúria e casos raros de síndrome nefrótica. A segurança da manutenção do tratamento com SUTENT em doentes com proteinúria moderada a grave não foi sistematicamente avaliada. SUTENT deve ser descontinuado em doentes com síndrome nefrótica (ver também secção 4.4).

^h**Doenças pulmonares:** Foram notificados casos de embolismo pulmonar, alguns dos quais fatais.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com sunitinib, devendo o tratamento destes casos consistir em medidas gerais de suporte. Se estiver indicado, a eliminação da substância activa não absorvida poderá ser conseguida por indução do vômito ou lavagem gástrica. Foram notificados alguns casos de sobredosagem; estes casos foram associados a reacções adversas consistentes com o perfil de segurança conhecido do sunitinib, ou sem reacções adversas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidor da proteína cinase; Código ATC: L01XE04.

Mecanismo de acção

O sunitinib inibe múltiplos receptores da tirosina-cinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro. O sunitinib foi identificado como inibidor dos receptores do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), receptores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), receptor do factor das células estaminais (KIT), receptor Fms-like da tirosina-cinase-3 (FLT3), receptor do factor estimulador de colónias (CSF-1R) e o receptor do factor neutrotrófico derivado de células gliais (RET). O metabolito principal apresenta potência similar ao sunitinib em ensaios bioquímicos e celulares.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e eficácia clínica do SUTENT foi estudada no tratamento de doentes com GIST resistentes ao imatinib (isto é, doentes em que a doença evoluiu durante ou após o tratamento com imatinib) ou intolerantes ao imatinib (isto é, doentes que sofreram toxicidade significativa durante o tratamento com imatinib, que impediu a continuação do tratamento), e no tratamento de doentes com MRCC e no tratamento de doentes com pNET irrissecável.

A eficácia é baseada no tempo até progressão tumoral e no aumento da sobrevivência no GIST, na sobrevivência livre de progressão e nas taxas de resposta objectiva para o tratamento em primeira linha do MRCC e refractário às citocinas, respectivamente e na sobrevivência livre de progressão no pNET.

Tumores do estroma gastrointestinal (GIST)

Foi conduzido um estudo inicial de desenho aberto para determinação de dose em doentes com GIST após insucesso da terapêutica com imatinib devida a resistência ou intolerância (dose máxima diária mediana de 800 mg). Foram incluídos noventa e sete doentes em várias doses e regimes; 55 doentes receberam 50 mg de SUTENT na posologia recomendada de tratamento, em ciclos de 4 semanas de tratamento/2 semanas em repouso (ciclos 4/2).

Neste estudo, o tempo mediano até progressão tumoral foi de 34,0 semanas (IC 95% = 22,0 – 46,0 semanas).

Foi realizado um estudo de fase 3 de SUTENT, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, em doentes com tumores do estroma gastrointestinal que apresentaram intolerância ou progressão da doença durante ou após o tratamento com imatinib (dose máxima diária mediana de 800 mg). Neste estudo, foram aleatorizados 312 doentes (2:1) para receber 50 mg de SUTENT ou placebo, por via oral, com o esquema de tratamento 4/2, até progressão da doença ou saída do estudo por outra razão (207 doentes receberam SUTENT e 105 doentes receberam placebo). O objectivo primário de avaliação da eficácia foi o tempo até progressão do tumor, definido como o período de tempo entre a aleatorização e a primeira documentação objectiva de progressão do tumor.

No momento da análise intermédia previamente especificada, o TTP com SUTENT foi de 28,9 semanas (IC de 95% = 21,3–34,1 semanas) na avaliação do Investigador e 27,3 semanas (IC de 95% = 16,0 – 32,1 semanas) na avaliação da Independent Review e com diferença estatisticamente significativa, mais longo que o TTP no placebo de 5,1 semanas (IC de 95% = 4,4–10,1 semanas, $p < 0,001$) na avaliação do Investigador e 6,4 semanas (IC de 95% = 4,4–10,0 semanas) na avaliação da Independent Review. A diferença na sobrevivência global foi estatisticamente favorável a SUTENT [risco relativo: 0,491 (IC de 95%, 0,290–0,831)]; o risco de morte foi duas vezes superior para os doentes no braço de placebo comparativamente ao braço de SUTENT. Após análise intermédia de eficácia e segurança, por recomendação do Independent DSMB, o estudo foi retirada a ocultação e aos doentes do braço do placebo foi oferecido tratamento com SUTENT em estudo aberto.

Um total de 225 doentes receberam Sutent na fase aberta do estudo, incluindo 99 doentes inicialmente tratados com placebo.

A análise do objectivo primário e secundário na fase aberta do estudo reafirmaram os resultados obtidos na análise intermédia, como demonstrado na tabela seguinte:

Tabela 5 - Resumo dos objectivos de eficácia (população ITT)

Objectivo	Tratamento em dupla ocultação ^a				Grupo Placebo <i>Cross-over</i> ^b
	Mediana (IC 95%)		Hazard Ratio		
	SUTENT	Placebo	(95% CI)	p	
Primário:					
TTP (semanas)					
Intermédio	27,3 (16,0 a 32,1)	6,4 (4,4 a 10,0)	0,329 (0,233 a 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0 a 32,1)	6,4 (4,4 a 10,0)	0,339 (0,244 a 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 a 22,0)
Secundário					
PFS (semanas) ^c					
Intermédio	24,1 (11,1 a 28,3)	6,0 (4,4 a 9,9)	0,333 (0,238 a 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9 a 28,0)	6,0 (4,4 a 9,7)	0,347 (0,253 a 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
Intermédio	6,8 (3,7 a 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8 a 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0 a 17,8)
OS (semanas) ^e					
Intermédio	-	-	0,491 (0,290 a 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3 a 83,0)	64,9 (45,7 a 96,0)	0,876 (0,679 a 1,129)	0,306	-

- a Os resultados do tratamento em dupla ocultação são da população ITT utilizando as principais medições radiológicas, conforme apropriado.
- b Os resultados de eficácia para os 99 indivíduos que fizeram o *cross-over* do placebo para SUTENT depois da desocultação. A linha de base foi restabelecida no *cross-over* e a análise de eficácia foi baseada na avaliação dos investigadores.
- c Os números de PFS intermédios foram actualizados com base na recalculação dos dados iniciais.
- d Os resultados da ORR são dados em percentagem de indivíduos com resposta confirmada, com um IC de 95%.
- e A mediana não foi determinada porque os dados ainda não estavam maduros.

A sobrevivência global (OS) na população ITT foi de 72,7 semanas e 64,9 semanas (HR 0,876, IC95% 0,679-1,129, p=0,306) no braço de SUTENT e placebo respectivamente. Nesta análise, o braço de placebo incluiu os doentes aleatorizados para placebo e que posteriormente receberam tratamento com SUTENT.

Tratamento em primeira linha do carcinoma das células renais Metastático (MRCC)

Foi realizado um estudo de fase 3 internacional, aleatorizado, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança do sunitinib *versus* IFN- α em doentes em primeira linha para o MRCC. Foram aleatorizados setecentos e cinquenta doentes numa proporção de 1:1 para cada braço de tratamento; receberam tratamento com sunitinib em ciclos repetidos de 6 semanas, consistindo na administração oral diária de

50 mg durante 4 semanas consecutivas, a que se seguiu um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), ou IFN- α , administrado sob forma de injeção subcutânea de 3 milhões de unidades (MU) na primeira semana, 6 MU na segunda semana, 9 MU na terceira semana e, posteriormente, em três dias não consecutivos em cada semana.

A duração média do tratamento foi de 11,1 meses (intervalo: 0,4 -46,1) para o tratamento com sunitinib e 4,1 meses (intervalo 0,1-45,6) para o tratamento com IFN- α . Reações adversas graves relacionadas com o tratamento foram notificadas em 23,7% dos doentes em tratamento com sunitinib e em 6,9% dos doentes em tratamento com IFN- α . No entanto, as taxas de descontinuação devido a reacções adversas foi de 20% para o sunitinib e 23% para IFN- α . Houve interrupção das doses em 202 doentes (54%) com sunitinib e em 141 doentes (39%) com IFN- α . Em 194 doentes (52%) com sunitinib e em 98 doentes (27%) houve diminuição da dose. Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou retirada do estudo. O objectivo primário de avaliação da eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PSF). Uma análise intermédia planeada mostrou uma vantagem estatisticamente significativa do SUTENT em relação ao IFN- α , neste estudo, a mediana da PFS para o grupo de tratamento com sunitinib foi de 47,3 semanas comparativamente a 22,0 semanas para o grupo de tratamento com IFN- α ; o hazard ratio (razão de possibilidades) foi de 0,415 (IC de 95 %: 0,320-0,539, $p < 0,001$). Outros objectivos incluíram a taxa de resposta objectiva (ORR), a sobrevivência global (OS) e a segurança. A avaliação radiológica principal foi descontinuada depois de alcançado o objectivo primário. Na análise final a taxa de resposta objectiva, como determinado na avaliação dos investigadores, foi 46% (IC de 95%: 41-51) para o braço do sunitinib e 12,0% (IC de 95%: 9,16) para o braço do IFN- α ($p < 0,001$).

O tratamento com sunitinib foi associado com uma sobrevivência mais longa comparativamente ao INF- α . A OS média foi 114,6 semanas para o braço de sunitinib (IC 95%: 100,1-142,9 semanas) e 94,9 semanas para o braço de INF- α (IC 95%: 77,7-117,0 semanas) com *hazard ratio* de 0,821 (IC 95%: 0,673-1,001; $p = 0,0510$ pelo *log-rank* estratificado).

A PFS e a OS na população ITT, determinadas pela avaliação radiológica laboratorial, estão sumarizadas na tabela seguinte:

Resumo dos objectivos de eficácia (população ITT)

Resumo da sobrevivência livre de progressão	Sunitinib (N=375)	IFN- α (N=375)
Indivíduos não progrediram ou morreram [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Indivíduos onde se observou progresso ou morreram [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (Semanas)		
Quartis (IC 95%)		
25%	22,7 (18,0 a 34,0)	10,0 (7,3 a 10,3)
50%	48,3 (46,4 a 58,3)	22,1 (17,1 a 24,0)
75%	84,3 (72,9 a 95,1)	58,1 (45,6 a 82,1)
Análise não estratificada		
Hazard Ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,5268
IC 95% para o Hazard Ratio		(0,4316 a 0,6430)
Valor p^a		<0,0001

^a Segundo o Teste log-rank bilateral

Resumo da sobrevivência global	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Indivíduos que não se sabe se morreram [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Indivíduos que morreram [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (semanas)		
Quartis (IC 95%)		
25%	56,6 (48,7 a 68,4)	41,7 (32,6 a 51,6)

50%	114,6 (100,1 a 142,9)	94,9 (77,7 a 117,0)
75%	ND (ND a ND)	ND (ND a ND)
Análise não estratificada		
Hazard Ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
IC 95% para o Hazard Ratio		(0,6730 a 1,0013)
Valor de p ^a		0,0510

^a Segundo o Teste Log-Rank bilateral

ND: Não disponível (não alcançado)

Carcinoma das células renais metastático (MRCC) refractário às citocinas

Foi realizado um estudo de fase 2 com o SUTENT em doentes refractários a um tratamento anterior com citocinas, com interleucina-2 ou IFN- α . Sessenta e três doentes receberam uma dose inicial diária de 50 mg de sunitinib, por via oral, durante 4 semanas consecutivas, seguida de um período de repouso de 2 semanas, de forma a cumprir um ciclo completo de 6 semanas (esquema de tratamento 4/2). O objectivo primário de avaliação da eficácia foi a taxa de resposta objectiva (ORR), baseada nos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST).

Neste estudo, a taxa de resposta objectiva foi de 36,5% (IC 95%, 24,7%–49,6%) e o tempo mediano até progressão (TTP) foi de 37,7 semanas (IC de 95%, 24,0- 46,4 semanas).

Foi realizado um estudo confirmatório de desenho aberto, de braço único e multicêntrico para avaliação da eficácia e segurança do SUTENT em doentes com carcinoma das células renais metastático refractário a um tratamento prévio com citocinas. Cento e seis doentes receberam pelo menos uma dose de 50 mg de SUTENT com o esquema de tratamento 4/2.

O objectivo primário de avaliação da eficácia deste estudo foi a taxa de resposta objectiva (ORR). Os objectivos de avaliação secundários incluíram o tempo até progressão do tumor (TTP), a duração da resposta e a sobrevivência global (OS).

Neste estudo, a taxa de resposta objectiva foi de 35,8% (IC 95%, 26,8% – 47,5%). A duração da resposta e sobrevivência global medianas ainda não tinham sido alcançadas.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET)

Um estudo complementar de fase 2, multicêntrico, aberto, avaliou a eficácia e segurança de um dose diária de 50 mg de SUTENT num esquema de tratamento 4/2 (4 semanas em tratamento, 2 semanas de período de repouso) em doentes com pNET irressecável. Num estudo cohort, de 66 doentes com tumores das células dos ilhéus pancreáticos, o objectivo primário da taxa de resposta foi 17%.

Um estudo principal de fase 3, multicêntrico, internacional, randomizado, de dupla ocultação unicamente com sunitinib, controlado por placebo foi realizado em doentes com pNET irressecável. Os doentes tinham de ter documentada a progressão, com base no RECIST, nos 12 meses anteriores e foram aleatorizados (1:1) para receberem 37,5 mg de sunitinib, uma vez por dia, sem um período de repouso agendado (n=86), ou placebo (n=85).

O objectivo primário foi comparar a sobrevivência livre de progressão (PFS) em doentes a receber sunitinib *versus* doentes a receber placebo. Outros objectivos incluíam a sobrevivência global (OS), a taxa de resposta objectiva (ORR), resultados relatados pelo doente (PRO) e a segurança. Os dados demográficos entre os grupos de sunitinib e placebo eram comparáveis. Adicionalmente, 49% dos doentes com sunitinib tiveram tumores não funcionais *versus* 52% dos doentes com placebo e 92% dos doentes em ambos os braços tiveram metástases no fígado.

Foi permitida a utilização de análogos da somatostatina no estudo.

Um total de 66% dos doentes com sunitinib receberam previamente tratamento sistémico comparado com 72% dos doentes com placebo. Adicionalmente, 24% dos doentes com sunitinib receberam análogos da somatostatina comparado com 22% dos doentes com placebo.

Na avaliação da PFS pelo investigador, foi observada uma vantagem clinicamente significativa do sunitinib sobre o placebo. A PFS média foi 11,4 meses para o braço do sunitinib comparada com os 5,5 meses para o braço do placebo [hazard ratio: 0,418 (IC de 95% :0,263 – 0,662), valor de $p=0,0001$]; Os resultados observados foram semelhantes quando foi utilizada a avaliação da resposta derivada do tumor com base na aplicação do RECIST nas medições do tumor pelo investigador, para determinar a progressão da doença, como mostra a Tabela 6.

Foi observada um hazard ratio a favorecer o SUTENT em todos os subgrupos onde foram avaliadas as características da linha de base, incluindo a análise por número de tratamentos sistêmicos anteriores. Um total de 29 doentes no braço do sunitinib e 24 no braço do placebo não receberam tratamento sistémico prévio; entre estes doentes, o hazard ratio para a PFS foi 0,365 (IC de 95%: 0,156-0,857), $p=0,0156$. Similarmente, entre 57 doentes no braço do sunitinib (incluindo 28 com um tratamento sistémico prévio e 29 com 2 ou mais tratamentos sistêmicos prévios) e 61 doentes no braço do placebo (incluindo 25 com um tratamento sistémico prévio e 36 com 2 ou mais tratamentos sistêmicos prévios) que receberam tratamento sistémico prévio, o *hazard ratio* para a PFS foi 0,456 (IC de 95%:0,264-0,787), $p=0,0036$. A análise de sensibilidade da PFS foi conduzida onde a progressão era baseada nas medições do tumor notificadas pelo investigador e onde todos os indivíduos censurados, por outras razões que não o fim do estudo, foram tratados como acontecimentos PFS. Esta análise forneceu uma estimativa conservadora do efeito do tratamento de sunitinib e suportou uma análise primária, demonstrando um *hazard ratio* de 0,507 (IC de 95%: 0,350-0,733) e $p=0,000193$. O estudo principal de pNET terminou prematuramente por recomendação de um Comité Independente de Monitorização de Fármacos, e o objectivo primário foi baseado na avaliação do investigador, os quais podem ter afectado a estimativa do efeito do tratamento. De modo a eliminar os viés na avaliação do PFS pelo investigador, foi realizada uma revisão central, oculta e independente de exames que apoiou a avaliação do investigador, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 – Resultados de eficácia do estudo de fase 3 de pNET

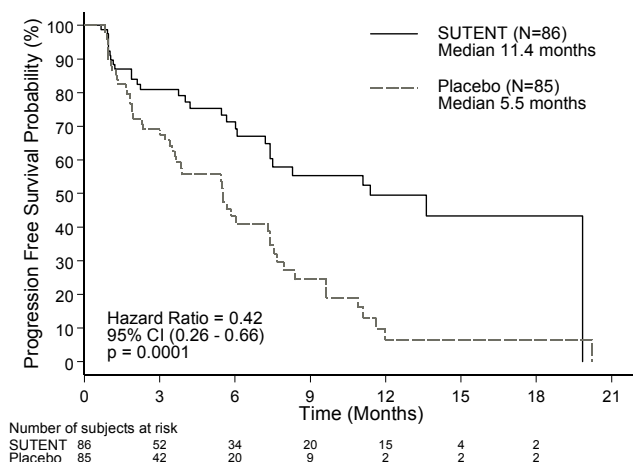
Parâmetro de eficácia	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	HR (95% CI)	Valor de p
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC de 95%)] por avaliação do investigador	11,4 (7,4 a 19,8)	5,5 (3,6 a 7,4)	0,418 (0,263 a 0,662)	0,0001 ^a
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC de 95%)] por avaliação da resposta derivada do tumor com base na aplicação do RECIST para avaliações do tumor pelo investigador	12,6 (7,4 a 16,9)	5,4 (3,5 a 6,0)	0,401 (0,252 a 0,640)	0,000066 ^a
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC de 95%)] por revisão central, oculta e independente das avaliações de tumores	12,6 (11,1 a 20,6)	5,8 (3,8 a 7,2)	0,315 (0,181 a 0,546)	0,000015 ^a
Sobrevivência Global [mediana, meses (IC de 95%)]	20,6 (20,6 a ND)	ND (15,5 a ND)	0,409 (0,187 a 0,894)	0,0204 ^a
Taxa de resposta objectiva [% , (IC de 95%)]	9,3 (3,2 a 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

IC= intervalo de confiança, HR=hazard ratio; NA=não aplicável; ND=Não determinado

^a Teste de Log-Rank bilateral não estratificado

^b Teste exacto de Fisher's

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier da PFS no estudo de fase 3 de pNET



Eixo x = Tempo (meses); eixo y = Probabilidade de progressão de doença (%); — Sunitinib (N=86) Mediana 11,4 meses
----- Placebo (N=85) Mediana 5,5 meses; Hazard Ratio = 0,42 IC de 95% (0,26 – 0,66) $p = 0,0001$
Number of subjects at risk: Número de indivíduos em risco

Os dados de OS não estavam maduros à data da análise. Houve 9 mortes no braço com sunitinib e 21 mortes no braço com placebo. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na ORR favorecendo o sunitinib sobre o placebo.

Após progressão da doença, a ocultação era quebrada e aos doentes com placebo poderia ser oferecido acesso a uma extensão separada do estudo de Sunitinib, sem ocultação. Como resultado do encerramento prematuro do estudo, aos restantes doentes a ocultação foi quebrada e oferecido acesso a uma extensão do estudo de Sunitinib, sem ocultação. Um total de 59 doentes do braço do placebo receberam Sunitinib num estudo de extensão. Os resultados do questionário da European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQC-30) mostraram que a qualidade de vida global relacionada com a saúde e os cinco domínios funcionais (físico, funcional, cognitivo, emocional e social) foram mantidos nos doentes em tratamento com sunitinib quando comparado com placebo, com efeitos adversos sintomáticos limitados.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento adiou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com SUTENT para um ou mais subgrupos da população pediátrica nos tumores do estroma gastrointestinal (GIST) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia do Medicamento dispensou da obrigação de submeter os resultados de estudos com SUTENT em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do carcinoma renal e pelvis renal (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular e tumor rabdoide do rim) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia do Medicamento dispensou da obrigação de submeter os resultados de estudos com SUTENT em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (excluindo neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feocromocitoma) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do sunitinib foi avaliada em 135 voluntários saudáveis e em 266 doentes com tumores sólidos. As farmacocinéticas foram semelhantes em todas as populações com tumores sólidos testadas e em voluntários saudáveis.

A área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ aumentaram proporcionalmente com a dose, no intervalo de dose de 25-100 mg. Com a administração diária reiterada, o sunitinib acumula-se 3 a 4 vezes e o seu principal metabolito activo acumula-se 7 a 10 vezes. As concentrações de sunitinib e do seu principal metabolito activo em estado estacionário foram atingidas em 10 a 14 dias. Por volta do dia 14, as concentrações plasmáticas combinadas de sunitinib e do seu metabolito activo são de 62,9-101 ng/ml, que correspondem às concentrações alvo que se prevê inibirem, através de dados pré-clínicos, a fosforilação *in vitro* do receptor e resultarem em estabilização/redução do crescimento tumoral *in vivo*. O principal metabolito activo representa 23 a 37% da exposição total. Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética do sunitinib ou do principal metabolito activo após administração diária reiterada ou com repetição dos ciclos nos regimes de dose testados.

Absorção

Após administração oral, as concentrações máximas ($C_{máx}$) de sunitinib são geralmente observadas entre 6 a 12 horas ($T_{máx}$).

Os alimentos não afectam a biodisponibilidade de sunitinib.

Distribuição

Em ensaios *in vitro*, a ligação de sunitinib e do seu principal metabolito activo às proteínas plasmáticas humanas foi de, respectivamente, 95% e 90%, aparentemente não dependente da concentração. O volume de distribuição aparente de sunitinib (V_d) foi elevado, 2230L, indicando distribuição tecidual.

Interações metabólicas

Os valores K_i calculados *in vitro* para todas as isoformas do citocromo (CYP) testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 e CYP4A9/11) indicam que é improvável que o sunitinib e o seu metabolito activo principal induzam o metabolismo, em qualquer extensão clinicamente relevante, de outras substâncias activas que possam ser metabolizados por estas enzimas.

Biotransformação

O sunitinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4, a isoforma do citocromo P450 que produz o seu principal metabolito activo, desentil sunitinib, que por sua vez é ainda metabolizado pela mesma isoenzima.

A co-administração de SUTENT com o indutores ou inibidores potentes do CYP3A4 deve ser evitada, pois os níveis plasmáticos do sunitinib podem ser alterados (ver secções 4.4 e 4.5).

Eliminação

A principal via de excreção é a fecal (61%) e a via renal é responsável pela eliminação de 16% da dose administrada da substância activa inalterada e dos seus metabolitos. Os principais compostos identificados no plasma, urina e fezes foram o sunitinib e o seu principal metabolito, representando 91,5%, 86,4% e 73,8%, respectivamente, da reactividade em amostras agregadas. Foram identificados metabolitos secundários na urina e fezes, mas não foram, geralmente, encontrados no plasma. A depuração oral total (CL/F) foi de 34-62 l/hora. Após a administração oral em voluntários saudáveis, os tempos de semi-vida de eliminação do sunitinib e dos seu metabolito activo primário desentil foram aproximadamente 40-60 h, e 80-110 h, respectivamente.

Populações especiais

Compromisso hepático: O sunitinib e o seu principal metabolito são maioritariamente metabolizados pelo fígado. As exposições sistémicas após uma dose única de sunitinib foram similares nos indivíduos com insuficiência hepática ligeira a moderada (classes A e B da classificação Child-Pugh), comparativamente a indivíduos com função hepática normal. O SUTENT não foi estudado em doentes

com insuficiência hepática grave (classe C da classificação Child-Pugh). Os estudos em doentes oncológicos excluíram os doentes com ALT ou AST > 2,5 vezes o limite superior do normal ou >5,0 vezes o limite superior do normal, se devido a metástase hepática.

Compromisso renal: Análises populacionais farmacocinéticas indicam que a depuração aparente de sunitinib (CL/F) não foi afectada pela depuração da creatinina dentro da gama de valores avaliada (42-347 ml/min). Após uma dose única de SUTENT, a exposição sistémica em indivíduos com compromisso renal grave (CLcr<30ml/min) comparada com indivíduos com função renal normal (CLcr<80ml/min), era similar. Apesar de o sunitinib e os seus metabolitos primários não serem eliminados através da hemodiálise em doentes com ESRD, a exposição sistémica total foi 47% inferior para o sunitinib e 31% inferior para o seu metabolito primário quando comparada com indivíduos com função renal normal.

Peso, capacidade funcional: A análise farmacocinética de dados demográficos populacionais indica que não é necessário efectuar ajuste de dose com base no peso ou *score* ECOG.

Género: Os dados disponíveis indicam que as mulheres podem apresentar uma depuração aparente (CL/F) de sunitinib cerca de 30% inferior à dos homens; contudo, esta diferença não requer ajustes da dose inicial.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade reiterada realizados em ratos e macacos, com duração até 9 meses, os principais efeitos em órgãos alvo foram identificados no tracto gastrointestinal (emése e diarreia nos macacos), glândulas supra-renais (congestão cortical e/ou hemorragia em ratos e macacos, com necrose seguida de fibrose em ratos), sistema hematopoiético e linfático (hipocelularidade da medula óssea e depleção linfóide do timo, baço e gânglios linfáticos), pâncreas exócrino (desgranulação das células acinares com necrose celular), glândula salivar (hipertrofia acinar), articulações (espessamento da placa de crescimento), útero (atrofia) e ovários (diminuição do desenvolvimento folicular). Todos os achados ocorreram com níveis de exposição plasmática de sunitinib clinicamente relevantes. Foram observados efeitos adicionais noutros estudos, incluindo prolongamento do intervalo QTc, redução do FEVE, hipertrofia pituitária, atrofia tubular testicular, aumento das células mesangiais no rim, hemorragia gastrointestinal e da mucosa oral e hipertrofia das células pituitárias anteriores. Pensa-se que as alterações no útero (atrofia do endométrio) e na placa óssea de crescimento (espessamento fisário ou displasia da cartilagem) estejam relacionadas com a acção farmacológica do sunitinib. A maioria destes efeitos foi reversível após 2 a 6 semanas sem tratamento.

Genotoxicidade

O potencial genotóxico do sunitinib foi avaliado *in vitro* e *in vivo*. O sunitinib não foi mutagénico em bactérias com activação metabólica efectuada por fígado de rato. O sunitinib não induziu aberrações cromossómicas estruturais *in vitro* nos linfócitos periféricos humanos. Foi observada poliploidia *in vitro* (aberrações cromossómicas numéricas), em linfócitos periféricos, tanto na presença como na ausência de activação metabólica. O sunitinib não foi clastogénico *in vivo* na medula óssea de rato. O potencial de genotoxicidade não foi avaliado para o principal metabolito activo.

Carcinogénese

O potencial carcinogénico do sunitinib foi avaliado em ratinhos transgénicos rasH2. Foram observados carcinomas gastroduodenais, aumento da incidência de hemangiossarcomas do fundo e/ou hiperplasia da mucosa gástrica em doses ≥ 25 mg/kg/dia após 1 ou 6 meses de duração ($\geq 7,3$ vezes a AUC em doentes que administraram a dose diária recomendada). Não foram observadas alterações proliferativas nos ratinhos transgénicos rasH2 a 8mg/kg/dia ($\geq 0,7$ vezes a AUC em doentes que administraram a dose diária recomendada). A relevância dos resultados de carcinogenicidade observados nos ratos transgénicos rasH2 para os humanos, após 1 e 6 meses de tratamento com sunitinib não é clara.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não foram observados efeitos na fertilidade dos ratos machos ou fêmeas em estudos de toxicidade reprodutiva. No entanto, foram observados efeitos na fertilidade feminina em estudos de toxicidade reiterada realizados em ratos e macacos, sob a forma de atresia folicular, degeneração do corpo lúteo, alterações no endométrio uterino e diminuição do peso do útero e dos ovários, com níveis de exposição sistêmica clinicamente relevantes. Foram observados efeitos na fertilidade masculina em ratos, sob a forma de atrofia tubular testicular, redução dos espermatozoides nos epidídimos e depleção colóide na próstata e vesículas seminais, a níveis plasmáticos de exposição 18 vezes superiores aos clinicamente observados.

A mortalidade embrionária foi evidente em ratos, sob a forma de redução significativa do número de fetos vivos, aumento do número de reabsorções, aumento da perda pós implantação e perda total de ninhadas em 8 de 28 fêmeas grávidas, para níveis de exposição plasmática 5,5 vezes superiores aos observados na clínica. As reduções do peso do útero de coelhos fêmeas grávidas e no número de fetos vivos foram devidas ao aumento do número de reabsorções, aumento da perda pós-implantação e perda de ninhadas completas em 4 de 6 fêmeas grávidas, para níveis de exposição plasmática 3 vezes superiores aos observados na clínica.

O tratamento de ratos com doses $\geq 5\text{mg/Kg/dia}$ de sunitinib durante a organogênese resultou em efeitos no desenvolvimento, consistindo no aumento da incidência de malformações do esqueleto dos fetos, predominantemente caracterizadas por ossificação tardia das vértebras torácicas/lombares e ocorreram a níveis de exposição plasmática 6 vezes superiores aos observados na clínica. Os efeitos no desenvolvimento dos coelhos consistiram no aumento da incidência de fenda labial para níveis de concentração plasmática aproximadamente iguais aos observados na clínica e fenda labial e fenda palatina, para níveis de exposição plasmática 2,7 vezes superiores aos observados na clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Manitol (E421)
Croscarmelose sódica
Povidona (K-25)
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro negro (E172)

Tinta de impressão:

Goma laca
Propilenoglicol
Hidróxido de sódio
Povidona
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com sistema de fecho de polipropileno, contendo 30 cápsulas.

Blister transparente PVC/Aclar com folha de alumínio revestida com verniz termoselada contendo 28 (4 x 7) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 Julho 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2011