



El sirolimus es un inmunosupresor que inhibe la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 e inhibe la activación de mTOR, una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular, bloqueando varias rutas específicas de transducción de señales.

USO CLÍNICO

- Profilaxis del rechazo de órganos: se recomienda utilizar inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides durante un periodo de 2 a 3 meses. Puede mantenerse como terapia de mantenimiento con corticosteroides solo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente (**E: off-label**). La FDA ha aprobado su uso en ≥ 13 años para profilaxis del rechazo en trasplante renal con bajo-moderado riesgo inmunológico.
- Linfangioleiomiomatosis esporádica (S-LAM) con enfermedad pulmonar moderada o deterioro de la función pulmonar (**E: off-label**).

Sin embargo, existe bibliografía que avala el uso en las siguientes indicaciones en población pediátrica (**E: off-label**):

- Profilaxis del rechazo en trasplante renal, cardiaco e intestinal.
- Rescate de rechazo agudo o crónico de órgano sólido.
- Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en trasplantes alogénicos de médula ósea.
- Tratamiento del EICH agudo refractario y del EICH crónico.

Otros usos no autorizados en niños (**E: off-label**), con una base de evidencia menor, pero bibliográficamente justificados son el uso en:

- Tratamiento del síndrome linfoproliferativo autoinmune, por vía oral.
- Tratamiento de angiofibromas faciales por esclerosis tuberosa, por vía tópica (fórmula magistral), aunque su uso en este último caso en Pediatría ha sido muy escaso y en solución.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Profilaxis del rechazo en trasplante, tratamiento de rescate, profilaxis o tratamiento EICH: dosis de carga: 3 mg/m^2 el día 1.

Dosis de mantenimiento inicial: $1\text{-}3 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ dividido una vez o dos veces al día; se debe ajustar la dosis para alcanzar concentraciones en sangre óptimas ($4\text{-}10 \text{ ng/ml}$). En pacientes menores de 7 años, la dosis suele administrarse dividida en 2 tomas diarias.

Insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de dosis, aunque en pacientes con elevados niveles de creatinina sérica debe considerarse un ajuste apropiado del régimen inmunosupresor si se

administra con otros agentes con efecto perjudicial sobre la función renal. La dosis de mantenimiento (3 mg/m² al día dividida en 2 dosis).

Insuficiencia hepática: el aclaramiento puede estar reducido en pacientes con alteración de la función hepática por eso se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle. En insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento al 50% aproximadamente. No es necesario modificar la dosis de carga de sirolimus.

Adolescentes ≥ 40 kg: dosis de carga 6 mg en el día 1 y dosis de mantenimiento 2 mg/día.

Anomalías vasculares/tumores (hemangioendotelioma Kaposiforme), refractarios. Datos escasos (≥ 7 meses, ≤ 14 años): solución oral 0,8 mg/m² dos veces al día hasta conseguir concentraciones plasmáticas 10-15 ng/ml (basado en una serie de 6 casos con una media de respuesta de 25 días).

Administración:

Oral: puede tomarse con o sin alimentos, pero para minimizar la variabilidad, siempre en las mismas condiciones.

Solución oral: usar la jeringa dosificadora para extraer la cantidad prescrita del frasco y vaciar a un vaso de vidrio o plástico, con al menos 60 ml de agua o zumo de naranja. Agitar vigorosamente y beber de una vez. Rellenar el vaso con un volumen adicional de 120 ml de agua o zumo de naranja, agitar vigorosamente y beber de una vez.

Las dosis de sirolimus pastillas o solución no son bioequivalentes por las diferencias en su absorción.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (la solución oral contiene aceite de soja, que no deben tomarlo pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja; también contiene etanol, que hay que tener en cuenta en niños y poblaciones con enfermedades hepáticas o epilepsia).

PRECAUCIONES

- No recomendado en pacientes con alto riesgo inmunológico.
- Puede retrasar la recuperación de la función renal en pacientes con función retardada del injerto.
- Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad.
- Monitorizar la función renal durante la administración concomitante de sirolimus y ciclosporina.
- No recomendada la coadministración continuada de ciclosporina y sirolimus como terapia de mantenimiento.
- El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica inducida por los inhibidores de la calcineurina.
- Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación pudiendo ser menos efectiva.
- Posible desarrollo de neoplasias malignas (linfoma y tumores de la piel). Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta.
- Posibilidad de aumento de la susceptibilidad a infecciones. Debe administrarse profilaxis

antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante y el citomegalovirus durante los 3 meses siguientes al trasplante.

- Riesgo de cicatrización anómala de heridas, alteración o retraso en la cicatrización.
- Monitorización de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos por el posible incremento que pueden sufrir, lo que puede requerir tratamiento. En caso de necesitar tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato vigilar el posible desarrollo de rabiomolisis y otros efectos adversos.
- Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial podría resolverse al parar el tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS

A continuación, se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos; para el resto, consultar ficha técnica.

- Infecciones e infestaciones: infección del tracto urinario, sepsis, neumonía, pielonefritis, herpes simplex, infecciones fúngicas, virales y bacterianas.
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: cáncer de piel.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, anemia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, leucopenia, neutropenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, diabetes *mellitus*.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos cardiacos: taquicardia.
- Trastornos vasculares: linfocele, hipertensión, trombosis venosa profunda.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: derrame pleural, epistaxis.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, estomatitis, ascitis.
- Trastornos hepatobiliares: test anormales de la función hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné, erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, osteonecrosis.
- Trastornos renales y urinarios: proteinuria, trastornos del aparato reproductor y de la mama, quistes ováricos, trastornos menstruales.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, pirexia, dolor, cicatrización anormal, edema.
- Cefalea, acné vulgar.
- Exploraciones complementarias: aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanino aminotransferasa.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina): no recomendada su coadministración.
- Diltiazem, verapamilo, eritromicina (inhibidores CYP3A4): monitorizar niveles de sirolimus en sangre.

- Inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan): evitar su coadministración.
- Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con sirolimus.
- Ciclosporina (sustrato de CYP3A4): se recomienda administrar sirolimus 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).
- Anticonceptivos orales: no se puede excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que puedan afectar la eficacia del anticonceptivo oral durante un tratamiento a largo plazo con sirolimus.
- Agentes procinéticos gastrointestinales (cisaprida, metoclopramida): pueden observarse interacciones farmacocinéticas.
- Su administración concomitante con zumo de pomelo podría disminuir su aclaramiento, así como la ingesta de comidas ricas en grasas puede disminuir el pico de concentración máxima, pero aumentar el área bajo la curva de 23 a 35%. Se aconseja su ingesta siempre en las mismas condiciones (con o sin comidas).
- El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, everolimus, sirolimus, temsirolimus) puede aumentar el riesgo de angioedema.
- La administración concomitante de nicardipino con sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica):

- Solución oral: polisorbato 80 (E433), phosal 50 PG (fosfatidilcolina, propilenglicol, mono- y diglicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo).
- Comprimidos recubiertos:
 - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, macrogol, estearato de magnesio, talco.
 - Recubrimiento del comprimido: macrogol, monooleato de glicerol, barniz farmacéutico (goma laca [Shellac]), sulfato de calcio, celulosa microcristalina, sacarosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro marrón (E172), poloxamer 188, α -tocoferol, povidona, cera de carnauba.

Conservación:

Solución oral: en nevera entre 2-8 °C, en el frasco original para protegerlo de la luz. Si es necesario, el paciente puede conservar los frascos a temperatura ambiente hasta 25 °C, durante 24 horas.

- Frasco abierto: 30 días.
- En la jeringa dosificadora: 24 horas, a temperatura ambiente sin sobrepasar 25 °C.
- Después de la dilución: usar inmediatamente.

Comprimidos recubiertos: no sobrepasar los 25 °C. Mantener el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 16/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=01171001>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de enero de 2017. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2017/enero/boletin-enero-2/
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de febrero de 2017. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2017/febrero/boletin-febrero-2/
- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2018. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2018/junio/boletin-junio-3/
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, *et al.* Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 1;57(6):1018-24.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Sirolimus. En: *Pediatrics Lexi-Drugs Online* [Base de datos de internet] Hudson (OH): Lexicomp [consultado el 15/04/2021].
- Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Feb;24(1):1-8.
- Tommasini A, Valencic E, Piscianz E, *et al.* Immunomodulatory drugs in autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb;58(2):310.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 16/04/2021]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: abril de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).