



Sunitinib es un agente antineoplásico que inhibe múltiples receptores tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer.

USO CLÍNICO

En Pediatría no existen indicaciones específicas, pero se ha utilizado en ensayos clínicos que incluyen niños en:

- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia en pacientes >8 años (**E: off-label**).
- Tumores sólidos refractarios: sarcomas de partes blandas y óseos, neuroblastoma en pacientes >4 años (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

En niños, su eficacia y seguridad aún no están establecidas, pero se indican las dosis utilizadas en los ensayos pediátricos:

- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), después del fracaso al tratamiento con imatinib: 25, 37,5 o 50 mg por día, durante 4 semanas (28 días), seguidos de un periodo de 2 semanas sin tratamiento, comprendiendo un total de 6 semanas/ciclo. La dosis de inicio y mantenimiento en los ensayos fue determinada en función de la edad, el peso y la respuesta del tumor. Un ensayo inició la dosis a 15 mg/m² al día en ciclos 4/2 durante 18 meses, con una escalada a 7,5 mg/m², hasta un máximo de 30 mg/m² (sin exceder los 50 mg/día).
- Tumores sólidos refractarios: la dosis de inicio fue de 15-20 mg/m²/día durante 4 semanas (28 días), seguida de un periodo sin tratamiento de 2 semanas.

No existen datos de ajuste en base a la función renal y hepática en Pediatría. En adultos, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en función de la seguridad y la tolerabilidad individual, pero no es necesario ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal (leve o grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, ni se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B). No ha sido estudiado en alteración hepática grave (Child-Pugh C) y, por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática grave.

Administración:

Vía oral. Puede ingerirse con o sin alimentos.

Existe un estudio que especifica que se pueden abrir las cápsulas de sunitinib y verter el contenido en

puré de manzana o yogur para que resulte más fácil en aquellos pacientes con dificultad para tragar las cápsulas. Tras la ingestión de toda la dosis de sunitinib, se recomienda beber abundante agua o zumo de manzana.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

No hay datos específicos en niños; se describen brevemente las de adultos.

- Hepatotoxicidad severa; se recomienda monitorización e interrupción del tratamiento si se producen eventos adversos hepáticos grado 3 o 4.
- Insuficiencia adrenal posestrés (por ejemplo, cirugía, trauma o infección grave); se recomienda monitorización.
- Eventos cardiovasculares, fallo cardiaco congestivo, prolongación del intervalo QT, disminución de la fracción de eyección. Se debe monitorizar y considerar reducción o suspensión del tratamiento.
- Se han comunicado eventos hemorrágicos.
- Se han comunicado casos de hipertensión grave; se requiere suspensión temporal de sunitinib.
- Se han comunicado casos de disfunción tiroidea; se recomienda monitorización cada 2-3 meses y los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo, incluso en casos de hipotiroidismo subclínico.
- En caso de cirugía mayor, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento puesto que puede retrasar la cicatrización.
- Monitorizar pacientes con alta carga tumoral por riesgo de síndrome de lisis tumoral.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se indica el perfil de seguridad descrito en ensayos realizados en población pediátrica:

- Se realizó un estudio fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de estas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardiacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa.
- Se realizó un estudio fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

- Se realizó un estudio fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. 4 de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Las reacciones adversas en adultos pueden consultarse en la ficha técnica autorizada.

Nuevas reacciones adversas (no se especifica grupo de edad):

- Se han descrito aneurismas y disecciones de aorta (considerar en pacientes con factores de riesgo, por ejemplo, HTA).
- Se han identificado casos de colitis y colitis isquémica.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Usar con precaución con todos los fármacos inductores o inhibidores de CYP3A4:

- Inhibidores potentes CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina), ya que pueden aumentar las concentraciones de sunitinib. Evitar la combinación o considerar la elección de medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si no es posible, puede ser necesario reducir la dosis de sunitinib.
- Inductores potentes CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*), que pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Evitar la combinación o considerar la elección de medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si no es posible, puede ser necesario aumentar dosis de sunitinib.
- Su uso concomitante con hipoglucemiantes puede aumentar el efecto hipoglucémico.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: manitol (E 421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio.

Conservación: no requiere precaución especial de conservación.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica 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 22/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, *et al.* Molecular characterization of pediatric gastrointestinal

stromal tumors. Clin Cancer Res. 2008;14:3204-3215.

- Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de enero de 2019. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/enero/docs/boletin-mensual-MUH_enero-2019.pdf?x54046
- Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329-1338.
- DuBois SG, Shusterman S, Reid JM, *et al.* Tolerability and pharmacokinetic profile of a sunitinib powder formulation in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69(4):1021-1027.
- Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, *et al.* Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(7):767-771.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 22/12/2020]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 22/12/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Verschuur AC, Bajčiová V, Mascarenhas L, *et al.* Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(1):41-50.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

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 de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).