



Sunitinib es un agente antineoplásico que inhibe múltiples receptores tirosina kinasa implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Su metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

## **USO CIÍNICO**

-Tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

-Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.

-Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia como tratamiento en primera línea es limitada.

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 a partir de 8 años (**E-off label**).

-Tumores sólidos refractarios: sarcomas de partes blandas y óseos, neuroblastoma a partir de 4 años (**E-off label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

En niños su eficacia y seguridad aun 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), seguido 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 base a la edad, peso y respuesta del tumor (E-off label).

-Tumores sólidos refractarios: la dosis de inicio fue de 15 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas (28 días) seguido de un periodo sin tratamiento de 2 semanas (E-off label).

Se carece de 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 base a la seguridad y la tolerabilidad individual, pero no es necesario ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal (leve-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 severa (Child-Pugh C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

### **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 yogurt 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 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 post estrés (pej. cirugía, trauma o infección severa); se recomienda monitorización.

-Eventos cardiovasculares, fallo cardíaco congestivo, prolongación del intervalo QT, etc; se recomienda monitorización y considerar reducción o suspensión del tratamiento.

-Se han comunicado eventos hemorrágicos.

-Se han comunicado casos de hipertensión severa; 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.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Los efectos adversos que se recogen en los ensayos en niños son: fatiga, alteraciones gastrointestinales, hematológicas (neutropenia, leucopenia), hepáticas y musculoesqueléticas, hipopigmentación del pelo, dolor de cabeza, hipotiroidismo, anorexia e hipertensión.

Se describen además las muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) especificadas para adultos; el resto consultar ficha técnica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión.

Trastornos del sistema nervioso: alteración del gusto, cefalea, parestesia, mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, hiperestesia.

Trastornos oculares: aumento del lagrimeo, edema del párpado.

Trastornos vasculares: rubefacción, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, disnea, dolor orofaríngeo, tos, disnea de esfuerzo, sequedad nasal, derrame pleural, congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas, dispepsia, dolor abdominal/distensión, estreñimiento, glosodinia, flatulencia, sequedad de boca, enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia, sangrado gingival, queilitis, proctalgia, hemorroides, hemorragia rectal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: piel amarilla/decoloración de la piel/trastorno de la pigmentación, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, cambio de coloración del pelo, sequedad piel, alopecia, eritema, reacción cutánea, exfoliación de la piel, prurito, dermatitis, edema periorbital, trastornos en las uñas/decoloración, ampollas, hiperqueratosis, acné.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en las extremidades, mialgia, artralgia, espasmo muscular, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor musculoesquelético.

Trastornos renales y urinarios: fallo renal, cromaturia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga/astenia, inflamación de las mucosas, edema, pirexia, escalofríos, dolor torácico.

*Exploraciones complementarias:* disminución peso, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, hemoglobina y aumento de la lipasa, creatinina fosfoquinasa sanguínea, amilasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatinina en sangre.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

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

-Inhibidores potentes CYP3A4 (pej. ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina,) pueden aumentar las concentraciones de sunitinib. Evitar la combinación o considerar elección de medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si no es posible, puede ser necesario reducir dosis de sunitinib.

-Inductores potentes CYP3A4 (pej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Evitar la combinación o considerar 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.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** Manitol (E421), croscarmelosa de sodio, Povidona (K-25), estearato de magnesio.

**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> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

-Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, et al. **Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors.** Clin Cancer Res 2008;14:3204-3215.

-Katherine A. Janeway, Karen H. Albritton, Annick D. Van Den Abbeele, Gina Z. D'Amato, Paolo Pedrazzoli, Salvatore Siena, et al. **Sunitinib Treatment in Pediatric Patients With Advanced GIST following Failure of Imatinib.** *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:767-771.

-Steven G. DuBois, Suzanne Shusterman, Joel M. Reid, Ashish M. Ingle, Charlotte H. Ahern, Sylvain Baruchel, 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) 69:1021-1027.

-Steven G. DuBois, Suzanne Shusterman, Ashish M. Ingle, Charlotte H. Ahern, Joel M. Reid, Bing Wu, et al. **Phase I and Pharmacokinetic Study of Sunitinib in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study.** Clin Cancer Res 2011;17:5113-5122

-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):1329-38.

-**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) - [fecha de acceso 22 Octubre 2012]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-**UpToDate (Pediatric drug information).** [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 22 octubre 2012]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

-**Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DURGDDEX® System. 1974-2012 [fecha de acceso 22 octubre 2012]. Disponible en:

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

**Fecha de actualización: Enero 2016.**

**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).**