

Revisión  
de Fármacos:

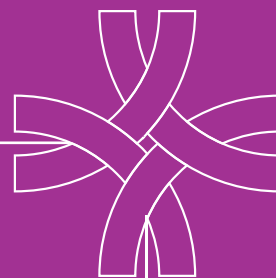
---

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Entrevista clínica y atención farmacéutica  
al paciente oncohematológico

2021





REVISIÓN  
DE FÁRMACOS

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

ENTREVISTA CLÍNICA  
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



© 2021. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
ISBN: 978-84-09-29632-3  
Depósito legal: M-14169-2021

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Clinigen, Incyte, Janssen, MSD, Pfizer y Vifor Pharma.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha  
28001 - Madrid. España  
Telf: 915 71 44 87

[sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)  
[www.sefh.es](http://www.sefh.es)

# ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH  
(GEDEFO)

## COORDINADORA DEL DOCUMENTO

### **M<sup>a</sup> Sacramento Díaz Carrasco**

Doctora en Farmacia. Board Certified Oncology  
Pharmacist. Unidad de Farmacia Oncológica,  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Murcia.

## AUTORES DEL DOCUMENTO

### **Marta Castresana Elizondo**

Master en Oncología Farmacéutica.  
Becaria asociada al grupo GEDEFO.

### **Vanessa Domínguez Leñero**

Doctora Ciencias de la Salud.  
Diploma Oncología Farmacéutica.  
Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia.  
Hospital General Universitario Morales Meseguer.  
Murcia.

### **Nuria Monteagudo Martínez**

Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Gerencia de Atención Integrada de Villarrobledo.  
Villarrobledo (Albacete).

### **Adrián Munilla Das**

Board Certified Oncology Pharmacist.  
Área Clínica de Farmacia.  
Hospital de Denia Marina Salud. Denia (Alicante).



<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b> .....	9
<hr/>	
<b>PARTE 1. INTRODUCCIÓN LMC</b>	
1.1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA .....	11
1.2. FISIOPATOLOGÍA .....	11
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD .....	11
1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS .....	12
1.5. DIAGNÓSTICO .....	12
1.6. FACTORES PRONÓSTICO .....	12
<hr/>	
<b>PARTE 2. TRATAMIENTO LMC</b>	
2.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS .....	15
2.1.1. INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA BCR-ABL (ITK) .....	15
2.1.1.A. DEFINICIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A ITK .....	17
2.1.1.B. RESISTENCIA A LOS ITK .....	19
2.1.1.C. PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS .....	19
2.1.1.D. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO .....	21
2.1.2. OTROS FÁRMACOS: HIDROXIUREA, INTERFERÓN ALFA, OMACETAXINA Y ASCIMINIB .....	21
2.1.3. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS .....	22
2.2. TRATAMIENTO .....	23
2.2.1. TRATAMIENTO INICIAL COMPLEMENTARIO .....	23
2.2.2. FASE CRÓNICA (FC) .....	23
2.2.2.A. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA .....	23
2.2.2.B. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA .....	23
2.2.2.C. TRATAMIENTO DE RESCATE .....	24
2.2.3. FASE ACELERADA (FA) .....	25
2.2.4. CRISIS BLÁSTICA (CB) .....	25
2.2.5. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES: FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA; EDAD PEDIÁTRICA .....	26
2.2.5.A. EFECTO DE LOS ITK SOBRE FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO .....	26
2.2.5.B. TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO .....	27
<hr/>	
<b>PARTE 3: FICHAS FÁRMACOS</b>	
IMATINIB .....	31
NILOTINIB .....	39
DASATINIB .....	47
BOSUTINIB .....	55
PONATINIB .....	63
OMACETAXINA .....	71

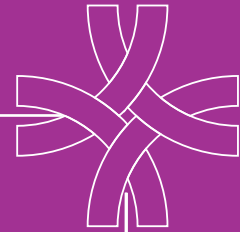
## TABLAS PRESENTES EN EL DOCUMENTO

<b>TABLA 1.</b>	RESUMEN DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LMC .....	15
<b>TABLA 2.</b>	ALGUNOS ASPECTOS CLAVE PARA EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS ITK .....	17
<b>TABLA 3.</b>	TIPOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	17
<b>TABLA 4.</b>	CRITERIOS DE RESPUESTA .....	18
<b>TABLA 5.</b>	PERFIL DE MUTACIONES BCR-ABL 1 Y PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A LOS DIFERENTES ITK .....	19
<b>TABLA 6.</b>	TOXICIDADES CARACTERÍSTICAS DE LOS ITK .....	20
<b>TABLA 7.</b>	RESUMEN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS A REVISAR DURANTE LA VALIDACIÓN Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO .....	21
<b>TABLA 8.</b>	OPCIONES DE TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA .....	24
<hr/>		
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....		77



# GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>AINE:</b>	Antiinflamatorio no esteroideo	<b>IBP:</b>	Inhibidor de la bomba de protones
<b>ALT:</b>	Alanina aminotransferasa	<b>IECA:</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>ARA II:</b>	Antagonistas de los receptores de angiotensina II	<b>IH:</b>	Insuficiencia hepática
<b>AST:</b>	Aspartato aminotransferasa	<b>IR:</b>	Insuficiencia renal
<b>BCRP:</b>	Breast Cancer Resistant Protein	<b>ITK:</b>	Inhibidores de la tirosina quinasa
<b>CB:</b>	Crisis blástica	<b>ITK2G:</b>	ITK segunda generación
<b>CCA/Ph-:</b>	Anomalías cromosómicas clonales en células Ph-	<b>ITK3G:</b>	ITK tercera generación
<b>CCA/Ph+:</b>	Anomalías cromosómicas clonales en células Ph+	<b>LMC:</b>	Leucemia mieloide crónica
<b>CICr:</b>	Aclaramiento de creatinina	<b>LSN:</b>	Límite superior de la normalidad
<b>CV:</b>	Cardiovascular	<b>NA:</b>	No aplica
<b>CVDA:</b>	Esquema ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (o adriamicina), dexametasona	<b>P-gp:</b>	Glicoproteína P
<b>CYP:</b>	Citocromo	<b>PEG:</b>	Gastrostomía endoscópica percutánea
<b>ECG:</b>	Electrocardiograma	<b>Ph+:</b>	Philadelphia positivo
<b>EMA:</b>	European Medicines Agency	<b>RA:</b>	Reacciones adversas
<b>FA:</b>	Fase acelerada	<b>RAN:</b>	Recuento absoluto de neutrófilos
<b>FC:</b>	Fase crónica	<b>RC:</b>	Respuesta citogenética
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration	<b>RCC:</b>	Respuesta citogenética completa
<b>FLAG-IDA:</b>	Esquema fludarabina, citarabina, idarubicina	<b>RH:</b>	Respuesta hematológica
<b>G-CSF:</b>	Factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos	<b>RHC:</b>	Respuesta hematológica completa
<b>GI:</b>	Gastrointestinal	<b>RM:</b>	Respuesta molecular (RMM: respuesta molecular mayor; RMC: respuesta molecular completa)
<b>IAM:</b>	Infarto agudo de miocardio	<b>SNG:</b>	Sonda nasogástrica
		<b>STAMP:</b>	Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket
		<b>TPH:</b>	Trasplante de progenitores hematopoyéticos



PARTE

1

# INTRODUCCIÓN

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

### 1.1 INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA

La leucemia mieloide crónica (LMC) se engloba dentro de las neoplasias mieloproliferativas crónicas junto con la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria, entre otras.

La incidencia anual es de 1-2 casos cada 100 000 personas adultas, y supone alrededor de un 15% de todas las leucemias del adulto <sup>(1,2)</sup>.

### 1.2 FISIOPATOLOGÍA

La LMC clásica es inducida por una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22; un fragmento del cromosoma 9 que contiene el oncogén c-ABL (gen Abelson) se fusiona con el gen "breakpoint cluster region" (BCR) en el cromosoma 22 (1), siendo el cromosoma resultante conocido como Philadelphia (Ph+).

Este oncogén de fusión BCR-ABL1 se traduce en una oncoproteína (2), fundamental en la patogenia y expresión de la LMC. Esta oncoproteína es una tirosina-quinasa que desempeña un papel fundamental en la leucogénesis, con aparición de una célula progenitora hematopoyética pluripotente o "madre" anormal que inicia una producción excesiva de granulocitos, principalmente en médula ósea, pero también en localizaciones extramedulares (como, por ejemplo, en bazo o hígado). También se produce una diferenciación alterada y una pérdida de la apoptosis celular.

A pesar de que predomina la producción de granulocitos, el clon neoplásico incluye otras series hematológicas como eritrocitos, megacariocitos, monocitos e incluso algunos linfocitos T y B. Las células madre normales quedan retenidas y pueden emerger después de la supresión farmacológica del clon de LMC.

### 1.3 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD <sup>(3)</sup>

La LMC puede subclasificarse en 3 fases clínicas distintas:

- ▶ FASE CRÓNICA (FC): caracterizada por un aumento en el recuento de leucocitos (con predominio de leucocitos maduros y diferenciados) y la aparición de esplenomegalia. En los estudios genéticos de la médula ósea suele detectarse como única anomalía el cromosoma Philadelphia.
- ▶ FASE ACELERADA (FA): caracterizada por la detención progresiva de la maduración mieloide y la pérdida de eficacia de la terapia farmacológica dirigida a frenar la leucocitosis.
- ▶ CRISIS BLÁSTICA (CB): transformación en leucemia aguda, caracterizada por el predominio en sangre y médula ósea de células muy inmaduras o células blásticas.

## 1.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS <sup>(4,5)</sup>

Por lo general, el paciente permanece asintomático durante las primeras etapas de la enfermedad, por lo que a menudo el diagnóstico tiene lugar tras un examen médico o un análisis de sangre rutinario. Los signos y síntomas más comunes en la fase crónica son el resultado de la anemia y la esplenomegalia, incluyendo cansancio, pérdida de peso, malestar general y sensación de saciedad tras pequeñas ingestas.

El paso a la fase acelerada suele cursar con cefalea, dolor óseo, artralgias, dolor de infarto esplénico y fiebre, aunque puede ser insidioso o presentarse con empeoramiento de la anemia, esplenomegalia e infiltración visceral.

La crisis blástica se presenta como una leucemia aguda (mieloide en 60%, linfocítica en 30%, megacariocítica o indiferenciada en 10%) con empeoramiento de los síntomas constitucionales, sangrado, fiebre e infecciones.

## 1.5 DIAGNÓSTICO <sup>(6)</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad debe realizarse a través de:

- Historia clínica completa, examen físico.
- Hemograma con presencia de leucocitosis.
- Examen por microscopía óptica de las células sanguíneas para diferenciar de forma rápida la LMC de otros tipos de leucemia.
- Biopsia de médula ósea. Estudio citogenético con confirmación de la presencia del cromosoma Philadelphia (determinación del cariotipo, hibridación in situ con fluorescencia [FISH] y reacción inversa en cadena de la polimerasa [RT-PCR])(7).

## 1.6 FACTORES PRONÓSTICO

Los factores con impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad incluyen:

- Edad avanzada
- Fase de la enfermedad en el momento del diagnóstico (peor cuanto más avanzada)
- Existencia de esplenomegalia
- Presencia de trombocitosis
- Anomalías genéticas adicionales
- Presentar un alto número de blastos circulantes en el momento del diagnóstico (> 10%)(8)

Para estratificar el pronóstico de los pacientes, según estos factores, disponemos de tres escalas que clasifican a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto.

- La escala de Sokal (9), en la que se tiene en cuenta la edad del paciente, el tamaño esplénico, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastos presentes en sangre periférica.

- El modelo de Hasford (10), que además de los factores de Sokal, incluye el número de eosinófilos y basófilos presentes en sangre periférica.
- La escala de puntuación EUTOS Long-Term Survival (ELTS), que es más discriminatoria que la escala Sokal (11). Tiene en cuenta la edad, el tamaño esplénico, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastos en sangre periférica.

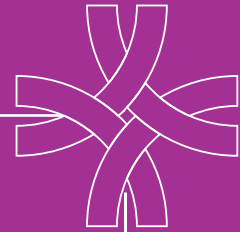
Disponemos de una herramienta online para el cálculo del riesgo, en los siguientes enlaces (12):

- [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html)

Y para la escala ELTS:

- [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

Otros factores a tener en cuenta son las comorbilidades que presenta el paciente y el estado mutacional del oncogén BCR-ABL, que puede condicionar la aparición de ciertas resistencias a la terapia con inhibidores de tirosina-quinasa (ITK), así como la toxicidad e intolerancia al tratamiento, de la que hablaremos más adelante.



PARTE

2

# TRATAMIENTO LMC

## 2.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS

Los factores que influyen en la elección del tratamiento son la fase de la enfermedad, la edad, las comorbilidades del paciente y la respuesta al tratamiento previo, así como la disponibilidad de donante para la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (THP)(13).

### 2.1.1. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL (ITK)

Los ITK indicados en LMC actúan inhibiendo la actividad de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL; sin embargo, no son activos frente a la célula madre leucémica. Actualmente disponemos de los siguientes ITK de administración oral: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib. Imatinib fue el primer ITK indicado en LMC, dasatinib, nilotinib y bosutinib son ITK de segunda generación (ITK2G) que alcanzan más rápidamente una respuesta profunda que imatinib aunque no han demostrado mayor supervivencia global como terapia inicial (14). Ponatinib es un potente ITK, de 3ª generación, activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, incluyendo la mutación T315I, que es la que confiere la mayor resistencia a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib, y está asociada a progresión de la enfermedad y pronóstico pobre. En la Tabla 1, se resumen las indicaciones de los fármacos usados en LMC y su posología.

**TABLA 1:**  
*Resumen de los fármacos utilizados en LMC*

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN EN LMC	POSOLOGÍA
IMATINIB (15) <sup>(A)</sup>	ITK	<p>P. adultos y pediátricos con LMC Ph+ en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• FC recién diagnosticada para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea</li><li>• FC tras fallo del tratamiento con interferón-alfa</li><li>• FA o CB</li></ul>	<p>P. adultos</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nuevo diagnóstico: 400 mg una vez al día</li><li>2. Tratamiento previo: 600 mg una vez al día</li></ol> <p>P. pediátricos</p> <p>340 mg/m<sup>2</sup>/día (hasta una dosis única máxima de 800 mg)</p>
NILOTINIB(16) <sup>(A)</sup>	ITK	<ol style="list-style-type: none"><li>1. P. adultos con LMC Ph+ en:<ul style="list-style-type: none"><li>• FC recién diagnosticada</li><li>• FC o FA con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</li></ul></li><li>2. P. pediátricos con LMC Ph+ en FC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</li></ol>	<p>P. adultos</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nuevo diagnóstico: 300 mg c/12h</li><li>2. Tratamiento previo: 400 mg c/12h</li></ol> <p>P. pediátricos</p> <p>230 mg/m<sup>2</sup> c/12 h. redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis máxima por toma de 400 mg).</p>

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN EN LMC	POSOLOGÍA
DASATINIB (17) <sup>(A)</sup>	ITK	1. P. adultos con LMC Ph+ en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FC recién diagnosticada</li> <li>• FC, FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</li> </ul> 2. P. pediátricos con LMC Ph+ en FC de nuevo diagnóstico o con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.	P. adultos <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nuevo diagnóstico: 100 mg una vez al día</li> <li>2. Tratamiento previo: 140 mg una vez al día</li> </ol> P. pediátricos 40 - 100 mg una vez al día (según peso)
BOSUTINIB (18)	ITK	P. adultos con LMC Ph+ en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FC recién diagnosticada (No financiado)</li> <li>• FC, FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo</li> </ul>	Nuevo diagnóstico: 400 mg una vez al día Tratamiento previo: 500 mg una vez al día
PONATINIB (19)	ITK	P. adultos con LMC Ph+ en FC, FA o CB que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I	45 mg una vez al día
OMACETAXINA (20)	Inhibidor de la síntesis de proteínas	P. adultos con LMC Ph+ en FC o FA en pacientes resistentes o intolerantes a 2 o más ITK	Inducción: 1,25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (ciclos de 28 días) hasta conseguir RH Mantenimiento: 1,25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día durante 7 días (ciclos de 28 días)
ASCIMINIB	Inhibidor STAMP	P. adultos con LMC Ph+ en FC en pacientes resistentes o intolerantes a 2 o más ITK	40 mg dos veces al día

*LMC: leucemia mieloide crónica, Ph+: cromosoma Philadelphia, ITK: Inhibidor Tirosina Quinasa, FC: fase crónica, FA: fase acelerada, FB: fase blástica, P: pacientes, RH: respuesta hematológica, STAMP: Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket.*

*<sup>(A)</sup>Únicamente imatinib, dasatinib y nilotinib tienen indicación en población pediátrica.*

En la Tabla 2 se resumen algunos aspectos clave para el seguimiento farmacoterapéutico de los ITK utilizados en el tratamiento de la LMC: las principales situaciones en las que está recomendado valorar reducción de dosis, cuales interaccionan con alimentos, enzimas clave implicados en su metabolismo y algunas interacciones farmacológicas relevantes.



**TABLA 2:**

*Algunos aspectos clave para el seguimiento farmacoterapéutico de los ITK*

		IMATINIB (15)	NILOTINIB (16)	DASATINIB (17)	BOSUTINIB (18,21,22)	PONATINIB (19,23,24)
VALORAR REDUCCIÓN DE DOSIS	Mielosupresión	✓	✓	✓	✓	✓
	Insuficiencia renal	✓			✓	
	Insuficiencia hepática	✓	✓		✓	✓
INTERACCIÓN CON ALIMENTOS		No	Sí	No	Si	No
METABOLISMO	Sustrato	CYP3A4	CYP3A4 y P-gp	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
	Inhibidor	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1	CYP3A4		
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS		Paracetamol; Acenocumarol / Warfarina; Levotiroxina	Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT	Antagonistas-H2, IBP y Sales de hidróxido de Al o Mg/ Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT	IBP; valorar tratamiento con anti H2 o antiácidos con separación de más de 2h de bosutinib	

*P-gp: glicoproteína P, IBP: inhibidor de la bomba de protones*

### 2.1.1.A.-DEFINICIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A ITK

La definición de la respuesta al tratamiento con ITK se evalúa en función de objetivos hematológicos, citogenéticos y moleculares, que se recogen en la Tabla 3.

**TABLA 3:**

*Tipos de respuesta al tratamiento (25,26)*

RESPUESTA HEMATOLÓGICA COMPLETA (RHC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de leucocitos &lt; 10x10<sup>9</sup>/L.</li> <li>• Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario.</li> <li>• Basófilos &lt; 5%.</li> <li>• Recuento de plaquetas &lt; 450x10<sup>9</sup>/L.</li> <li>• Bazo no palpable.</li> </ul>
RESPUESTA CITOGENÉTICA (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completa (RCC): metafases Ph+ 0%.</li> <li>• Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%.</li> <li>• Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%.</li> <li>• Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%.</li> <li>• Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ &gt; 95%.</li> </ul>

<b>RESPUESTA MOLECULAR (RM)</b>   <i>GUS:β-glucuronidasa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor (RMM): niveles de transcritos de BCR-ABL1 ≤ 0,1% en la escala internacional.</li> <li>• Completa (RMC):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM<sup>4</sup>. Niveles de transcritos de BCR-ABL1 ≤ 0,01% en la escala internacional o BCR-ABL1 no detectable con ≥ 10.000 copias ABL1 o ≥ 24.000 copias de GUS.</li> <li>• RM<sup>4,5</sup>. Niveles de transcritos de BCR-ABL1 ≤ 0,0032% en la escala internacional o BCR-ABL1 no detectable con ≥ 32.000 copias ABL1 o ≥ 77.000 copias de GUS.</li> <li>• RM<sup>5</sup>. Niveles de transcritos de BCR-ABL1 ≤ 0,0032% en la escala internacional o BCR-ABL1 no detectable con ≥ 100.000 copias ABL1 o ≥ 240.000 copias de GUS.</li> </ul> </li> </ul>
---	--

La respuesta hematológica, citogenética y/o molecular debe evaluarse a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento. Aunque pueden utilizarse tanto pruebas moleculares como citogenéticas, se recomiendan ambas siempre que sea posible (4). En función de los resultados, principalmente a nivel molecular y citogenético, las respuestas se catalogan en óptima (el paciente se beneficia de continuar con el mismo tratamiento), fallo del tratamiento (se requiere cambio a un tratamiento alternativo) y estado de alerta (requiere una monitorización estrecha y evaluación individual del beneficio de continuar con el mismo tratamiento o cambiar según las características del paciente, comorbilidades y tratamiento)(Tabla 4)(27).

**TABLA 4:**  
*Criterios de respuesta (25,27)*

	ÓPTIMA	ALERTA	FALLO
<b>INICIO</b>	NA	Alto riesgo o CCA/Ph+	NA
<b>3 MESES</b>	BCR-BL1 ≤10% y/o Ph+ ≤35%	BCR-BL1 >10% y/o Ph+ 36 a 95%	No RCH y/o Ph+ >95%
<b>6 MESES</b>	BCR-BL1 ≤1% y/o Ph+ 0	BCR-BL1 1 a 10% y/o Ph+ 1 a 35%	BCR-BL1 >10% y/o Ph+ >35%
<b>12 MESES</b>	BCR-BL1 ≤0,1%	BCR-BL1 >0,1 a 1%	BCR-BL1 >1% y/o Ph+ >0
<b>DESPUÉS</b>	BCR-BL1 ≤0,1%	CCA/Ph- (-7 o 7q-)	Pérdida de RCH Pérdida de RCC Pérdida confirmada de RMM* Mutaciones CCA/Ph+

*NA: no aplica; RMM: Respuesta molecular mayor; CCA/Ph+: anomalías cromosómicas clonales en células Ph+; CCA/Ph-: anomalías cromosómicas clonales en células Ph-; RCH: respuesta completa hematológica; RCC: respuesta completa citogenética.*

*\* En dos test consecutivos, en los cuales BCR-BL1 sea > 1%.*

Estos criterios de respuesta están recomendados para la evaluación del tratamiento con ITK en primera y segunda línea. Aunque la definición de la respuesta a líneas de tratamiento posteriores no está establecida, son criterios de respuesta no óptima niveles de transcritos BCR-ABL1 >1% o respuesta citogenética inferior a completa (Ph+ >0%) (27).

Las mismas definiciones se pueden aplicar para pacientes en fase crónica, fase acelerada y fase blástica (26).

### 2.1.1.B. RESISTENCIA A LOS ITK.

Un pequeño número de pacientes con LMC, no tratados previamente, son resistentes al tratamiento (5%) o son intolerantes al ITK (3%) (28). Además, muchos pacientes con respuesta inicial al ITK, finalmente pierden la respuesta.

En una minoría de pacientes con respuesta subóptima a los ITK, podemos encontrar mutaciones del dominio BCR-ABL1, siendo las principales las descritas en la Tabla 5, junto con los fármacos de elección en presencia de estas mutaciones.

**TABLA 5:**  
*Perfil de mutaciones BCR-ABL 1 y predicción de la respuesta a los diferentes ITK (25,27)*

MUTACIONES BCR-ABL1	RESISTENCIA A	ITK DE ELECCIÓN
T315I	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib	Ponatinib (*Omacetaxina y Asciminib)
F317L/V/I/C, T315A	Dasatinib	Nilotinib, Bosutinib o Ponatinib
V299L	Dasatinib y Bosutinib	Nilotinib o Ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Nilotinib	Dasatinib, Bosutinib o Ponatinib

*\*Omacetaxina, fármaco no ITK, es una alternativa en presencia de esta mutación.*

### 2.1.1.C. PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS.

Existen reacciones adversas más o menos comunes a todos los ITK aunque con una incidencia variable según el fármaco. Entre estas reacciones comunes de aparición temprana encontramos: náuseas, calambres musculares, rash, edema, diarrea y fatiga. Otras más a largo plazo incluyen: citopenias (neutropenia, plaquetopenia y anemia), sangrados, hiperplasia linfoide folicular, complicaciones cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, disritmias, eventos trombóticos arteriales e hipertensión), pulmonares (derrame pleural, hipertensión pulmonar arterial, enfermedad pulmonar intersticial), gastrointestinales, alteración de la función hepática, pancreatitis y otras toxicidades como hipofosfatemia, ginecomastia o segundas neoplasias (29). El perfil más específico de reacciones adversas incluye: imatinib se asocia con calambres musculares, fatiga, edema, náuseas y diarrea; nilotinib, con patología coronaria, cerebral y vascular periférica (eventos vasculares de tipo vaso-espástico o vaso-oclusivo), alargamiento del intervalo QT, hiperglucemia y pancreatitis; dasatinib se asocia con derrame pleural, hipertensión, alargamiento del intervalo QT y disfunción plaquetaria; bosutinib, sin embargo, a diarreas, alteración de la función hepática y erupción cutánea; y ponatinib a alteraciones de función hepática, patologías isquémicas, elevaciones de lipasa o amilasa sérica y pancreatitis. La Tabla 6 detalla las toxicidades más características de cada fármaco, situaciones en las que deberían evitarse y situaciones clínicas concretas en las que algún fármaco puede ser de elección. En la Tabla 7 se resumen los parámetros analíticos de seguimiento básico para cada fármaco.

**TABLA 6:**  
*Toxicidades características de los ITK.(30)*

ITK	REACCIONES ADVERSAS CARACTERÍSTICAS	PRECAUCIÓN	EVITAR EN	DE ELECCIÓN EN
<b>IMATINIB</b> (3,15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cansancio</li> <li>• Calambres musculares</li> <li>• Diarrea, náuseas</li> <li>• Edema periférico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Enfermedad hepática (elevación de transaminasas)</li> <li>• Antecedentes de hemorragias</li> <li>• IR</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerado de primera línea si no hay contraindicación.</li> </ul>
<b>NILOTINIB</b> (3,16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad cutánea</li> <li>• Hiperglucemia</li> <li>• Prolongación del intervalo QT</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Patología coronaria, cerebral y vascular periférica</li> </ul>	Historial de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglucemia, aumento de lipasas séricas e hipercolesterolemia</li> <li>• Pancreatitis o arteriopatías y problemas vasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad CV (eventos isquémicos y arteriales previos, síndrome prolongación intervalo QT)</li> <li>• Diabetes</li> <li>• IH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IR</li> <li>• Enfermedad pulmonar o riesgo de derrame pleural</li> </ul>
<b>DASATINIB</b> (3,17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Hipertensión arterial pulmonar</li> <li>• Toxicidad hematológica (disfunción plaquetaria)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de hemorragias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar (neumonitis, hipertensión arterial pulmonar) o riesgo de derrame pleural</li> <li>• Enfermedad CV (síndrome prolongación intervalo QT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IH</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Alteraciones metabólicas (hiperglucemia)</li> <li>•</li> </ul>
<b>BOSUTINIB</b> (18,21,22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Alteración de la función hepática (elevación de las transaminasas)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• IH</li> <li>• IR</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) (5)</li> <li>•</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad CV o historial de arritmias (5)</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Alteraciones metabólicas (hiperglucemia)</li> <li>• Enfermedad pulmonar o riesgo de derrame pleural</li> </ul>
<b>PONATINIB</b> (19,23,24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad cutánea</li> <li>• Patología isquémica arterial</li> <li>• Toxicidad pancreática (Incrementos séricos de lipasa y amilasa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de pancreatitis o hipertrigliceridemia</li> <li>• Hipertensión arterial no controlada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto riesgo CV o antecedentes de IAM o ictus</li> <li>•</li> </ul>	

*CV: cardiovascular, IAM: infarto agudo de miocardio, IH: insuficiencia hepática, IR: insuficiencia renal*

**TABLA 7:**

*Resumen de los parámetros analíticos a revisar durante la validación y seguimiento farmacoterapéutico.*

PARÁMETROS A REVISAR	IMATINIB	NILOTINIB	DASATINIB	BOSUTINIB	PONATINIB	OMACETAXINA
NEUTRÓFILOS	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PLAQUETAS	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CREATININA	✓			✓		
BILIRRUBINA	✓	✓		✓	✓	
TRANSAMINASAS	✓	✓		✓	✓	
LIPASA/AMILASA PANCREÁTICA		✓		✓	✓	
GLUCOSA		✓				✓

### 2.1.1.D INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO.

Aunque el tratamiento de la LMC con ITK es crónico, siempre que se cumplan los objetivos del tratamiento y sea bien tolerado, cada vez disponemos de más datos sobre el mantenimiento de la respuesta molecular tras la interrupción del tratamiento en determinados pacientes.

La duración de la respuesta molecular es el factor pronóstico más importante para el éxito de la interrupción del tratamiento. Los requerimientos mínimos para interrumpir el tratamiento con ITK son (27):

- LMC mantenida siempre en FC.
- Acuerdo por parte del paciente.
- Monitorización estrecha: mensualmente durante los primeros 6 meses, cada 2 meses entre los meses 6-12, y después cada 3 meses.
- Tratamiento de primera línea, o de segunda si el cambio se produjo por intolerancia al primero y no por pérdida de respuesta.
- Duración del tratamiento con ITK >5 años (>4 años si ITK de segunda generación).
- Duración de la respuesta molecular completa (RM<sup>4</sup> o superior) >2 años.

Los estudios se han realizado con imatinib, nilotinib o dasatinib. La pérdida de la respuesta se espera en aproximadamente el 50% de los pacientes en los que se interrumpe el tratamiento, el 80% de ellos recaerá en los primeros 6-8 meses tras la interrupción. En estos pacientes, el 90-95% alcanzarán de nuevo el mismo nivel de respuesta molecular tras la reintroducción del mismo ITK.

### 2.1.2. OTROS FÁRMACOS: HIDROXIUREA, INTERFERÓN ALFA, OMACETAXINA Y ASCIMINIB

La llegada de los ITK ha relegado el uso de agentes quimioterápicos y/o interferón como tratamiento de primera línea. En la actualidad, son una alternativa terapéutica para aquellos pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento con ITK y no candidatos a TPH (13).

Además, están apareciendo nuevos fármacos, en el contexto de resistencia o intolerancia a los ITK, como omacetaxina y asciminib.

- ▶ **HIDROXIUREA.** Este fármaco se utiliza para reducir el recuento leucocitario en pacientes con leucocitosis elevada ( $>100\,000 \times 10^9/L$ ), esplenomegalia sintomática u otros síntomas sistémicos, en espera de confirmación diagnóstica.
- ▶ **INTERFERÓN ALFA.** En la era pre-ITK, el interferón alfa era el tratamiento de elección en pacientes con LMC, asociado o no a dosis bajas de citarabina. Con el desarrollo de los ITK y la mayor toxicidad de interferón comparado con estos, hoy en día no se usa frecuentemente. Debido a que el uso de ITK está contraindicado durante el embarazo, puede ser una opción de tratamiento para este grupo de pacientes.
- ▶ **OMACETAXINA.** Es de un inhibidor de la síntesis de proteínas que ha demostrado actividad en pacientes con LMC en FC y FA con la mutación BCR-ABL1 T315I. Está aprobada por la FDA para pacientes adultos con LMC en FC y FA con resistencia o intolerancia a dos o más ITK.

En el momento de la edición de esta guía, su adquisición se tramita desde la web del Ministerio de Sanidad en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios dentro del apartado de “Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales”.

- ▶ **ASCIMINIB.** Es un inhibidor alostérico de la tirosina quinasa que se une a la proteína BCR-ABL1 y la bloquea, mediante un mecanismo de acción diferente al de otros inhibidores. Bloquea tanto las formas nativas como las mutadas, incluyendo la mutación T315I (5). En el momento de edición de esta guía, asciminib está en investigación clínica en pacientes en FC o FA con resistencia o intolerancia al menos a 2 tratamientos previos con ITK (31). Existe, a su vez, un programa de acceso expandido al fármaco.

### 2.1.3. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

El trasplante alogénico (alo-TPH) es la única opción de tratamiento curativo pero lleva consigo grandes riesgos en términos de morbilidad y de mortalidad (5). Por ello, no está recomendado actualmente en las primeras líneas de tratamiento (32), pero continúa siendo una importante alternativa terapéutica(5,13)en las siguientes situaciones:

- En fase acelerada o blástica
- Tras fracaso al tratamiento con al menos 2 ITK
- En presencia de T315I tras terapia con ponatinib
- Tras progresión a fase acelerada durante el tratamiento con un ITK
- En pacientes de alto riesgo con insuficiente respuesta al tratamiento

Los resultados obtenidos tras THP están directamente relacionados con la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente en el momento del trasplante (13).

## 2.2. TRATAMIENTO

### 2.2.1. TRATAMIENTO INICIAL COMPLEMENTARIO

En pacientes sintomáticos o con altos recuentos de leucocitos o plaquetas puede utilizarse hidroxiurea de forma inicial (dosis de 20-40 mg/kg/día) para conseguir una disminución rápida de los valores celulares hasta la confirmación molecular o citogenética de LMC. Antes de su interrupción, se recomienda realizar una reducción progresiva de la dosis (25,27).

Aunque el riesgo de síndrome de lisis tumoral no es muy elevado en la LMC, se recomienda una ingesta hídrica de 2,5-3L/día (considerar de forma individual según la situación cardíaca y/o renal del paciente) y monitorización de los parámetros analíticos, asociando o no alopurinol, en función del riesgo (25).

### 2.2.2. FASE CRÓNICA

El objetivo del tratamiento de la LMC en FC es obtener y mantener la respuesta hematológica, citogenética y molecular, evitar la progresión a FA o CB y minimizar la toxicidad.

#### 2.2.2.A. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.

El tratamiento de primera línea es un ITK excepto en el caso de mujeres embarazadas (27). El inicio del tratamiento debe ser inmediato tras el diagnóstico (25).

Los ITK indicados para el manejo de LMC de nuevo diagnóstico son imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib (27). La elección del ITK debe basarse en los objetivos del tratamiento, la edad y las comorbilidades del paciente, en el perfil de efectos adversos (Tabla 6) y de interacciones farmacológicas de cada fármaco (25), así como en el riesgo de la enfermedad (5).

Imatinib está recomendado como primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes tanto adultos como pediátricos (33). Los ITK de 2ª generación podrían ser reservados para los pacientes de riesgo intermedio o alto (ELTS o score Sokal) en los que existe una probabilidad más baja de respuesta al tratamiento o probabilidad alta de transformación a fase acelerada o blástica (5) y para pacientes jóvenes, en los que la inducción de una respuesta molecular completa duradera puede conducir a la interrupción del tratamiento (incluyendo mujeres con deseo de concebir) (27).

#### 2.2.2.B. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.

Es importante evaluar el grado de adherencia al tratamiento y la presencia de alguna interacción fármaco-fármaco o fármaco-planta medicinal (34) antes de considerar a un paciente resistente a un ITK (5,25), particularmente en aquellos pacientes con buena respuesta inicial que la pierden de forma tardía. En los pacientes que requieran un cambio de ITK por intolerancia a la primera línea, el perfil de efectos adversos presentados y las comorbilidades del paciente guiarán la elección de la segunda línea de tratamiento (Tabla 6).

En los pacientes que presenten **fracaso o resistencia** al tratamiento de primera línea, el cambio de tratamiento debe ir acompañado de un estudio del perfil mutacional (27). También se requiere en aquellos pacientes que progresen a FA o CB (5).

La presencia de mutación en el dominio quinasa BCR-ABL1 guiará la selección de un ITK alternativo según la sensibilidad [Tabla 5]. Sin embargo, las mutaciones son detectadas en una minoría de los pacientes resistentes a ITK (35), por lo que la elección del ITK de segunda línea en ausencia de mutaciones se basará principalmente en (13,25) (Tabla 6):

- ▶ Las comorbilidades del paciente que puedan predisponer a la aparición de toxicidades.
- ▶ Los efectos adversos observados con el ITK utilizado en primera línea y el perfil de toxicidad de las posibles alternativas.

El perfil de interacciones farmacológicas y el grado de cumplimiento presentado con el tratamiento previo deben ser igualmente considerados.

Las opciones tras el fracaso a la primera línea incluyen los ITK de segunda (ITK2G) y tercera generación (ITK3G) (5). La utilización de imatinib en dosis altas (600-800 mg) para aquellos pacientes que no hayan conseguido una respuesta óptima con la dosis estándar es menos efectiva que el cambio a un ITK2G (5,25).

**TABLA 8:**  
*Opciones de tratamiento en segunda línea.*

ITK EN 1ºLÍNEA	ITK EN 2ºLÍNEA	CONSIDERACIONES
Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinib, nilotinib o bosutinib</li> <li>• Ponatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil mutacional, perfil efectos adversos y comorbilidades del paciente</li> <li>• Perfil mutacional (T315I) o cuando otros ITK no están indicados</li> </ul>
Dasatinib, nilotinib o bosutinib (36)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otro ITK2G: dasatinib, nilotinib o bosutinib</li> <li>• Ponatinib</li> <li>• TPH</li> <li>• Ensayo clínico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil mutacional, perfil efectos adversos y comorbilidades previas</li> <li>• En presencia de T315I o cuando otros ITK2G no estén indicados</li> <li>• Si paciente candidato y donante apropiado</li> <li>• Opción de elección siempre que sea posible</li> </ul>

En aquellos pacientes que fracasan al tratamiento con un ITK2G, el cambio a otro ITK2G se basará en el perfil mutacional y el perfil de efectos adversos. En ausencia de mutaciones específicas o en presencia de T315I, ponatinib debería ser considerado (5,36).

En ausencia de alternativas, los pacientes deben continuar el tratamiento con el ITK utilizado aunque no alcancen una respuesta óptima, ya que el mantenimiento de la dosis diaria de un ITK confiere ventajas en términos de supervivencia (5,27).

La definición de la respuesta a la segunda línea de tratamiento se evalúa siguiendo los mismos estándares que la primera línea (Tabla 4).

### 2.2.2.C. TRATAMIENTO EN LÍNEAS SUCESIVAS.

Las alternativas terapéuticas en este escenario son cualquier ITK2G no usado previamente, ponatinib (especialmente en presencia de la mutación T315I), nuevos fármacos (asciminib o omacetaxina) o TPH.



La definición de la respuesta a las terceras o cuartas líneas de tratamiento no está formalizada, pero BCR-ABL1 >1% o respuesta citogenética menor que la completa (Ph+ >0%) se consideran insuficientes (5).

### 2.2.3. FASE ACCELERADA <sup>(34)</sup>

El objetivo del tratamiento de la LMC en FA es revertir la enfermedad a FC. Los pacientes deben ser tratados como pacientes de alto riesgo (27) y la elección del ITK, como en otras fases de la enfermedad, tendrá en cuenta el tratamiento previo utilizado, el perfil mutacional de la quinasa BCR-ABL, el perfil de toxicidad del fármaco y las comorbilidades del paciente.

Se debe considerar el alo TPH si la respuesta citogenética y molecular al tratamiento con ITK no es óptima, siempre que el paciente sea candidato y exista un donante apropiado (27,33).

► **Nuevos diagnósticos en FA (sin tratamiento previo con ITK):**

- Imatinib, dasatinib, nilotinib, o bosutinib
- En presencia de la mutación T315I exclusivamente ponatinib

Las respuestas conseguidas con los ITK2G son más rápidas y profundas que las conseguidas por imatinib. La mitad de los pacientes en tratamiento con imatinib desarrollarán resistencia en los primeros dos años. Los ITK2G serán de elección, salvo presencia de mutación T315I (33).

► **Pacientes tratados con ITK en FC que progresan a FA:**

- Si reciben tratamiento con imatinib → cualquier ITK2G
- Si reciben tratamiento con un ITK2G → otro ITK2G (perfil mutacional)
- En presencia de la mutación T315L → ponatinib
- Tras resistencia o intolerancia a 2 o más ITK → omacetaxina

### 2.2.4. CRISIS BLÁSTICA <sup>(37)</sup>

El objetivo del tratamiento de la LMC en CB es revertir la enfermedad a FC, tras lo cual debe ser evaluada la realización de un THP en todos los pacientes elegibles y con la existencia de un donante apropiado, independientemente de la respuesta al tratamiento inicial (33).

Las respuestas al tratamiento con ITK no son duraderas en esta fase de la enfermedad. La opción terapéutica recomendada es la combinación de un ITK con quimioterapia intensiva (27). El régimen de quimioterapia se adaptará al subtipo de enfermedad. En fases blásticas de estirpe mieloide se utilizarán las combinaciones de quimioterapia recomendadas en Leucemia Mieloide Aguda (por ejemplo, FLAGIDA) y en las de estirpe linfóide las recomendadas en Leucemia Linfóide Aguda (por ejemplo, CVAD) (27,33).

Se debe realizar un análisis del perfil mutacional previo a la selección del ITK.

► **Nuevos diagnósticos en CB (sin tratamiento previo con ITK):**

- Imatinib.

- Dasatinib o bosutinib.
- En presencia de la mutación T315I exclusivamente ponatinib.

Nilotinib no tiene indicación en CB.

► **Pacientes tratados con ITK en fase crónica que progresan a CB:**

En los pacientes en tratamiento con imatinib se recomienda cambiar a otro ITK en lugar de aumentar la dosis diaria (27).

- Si reciben tratamiento con imatinib → cualquier ITK2G.
- Si reciben tratamiento con un ITK2G → otro ITK2G (excepto nilotinib).
- En presencia de la mutación T315L → únicamente ponatinib.

Tras el trasplante, está recomendada la continuación del tratamiento con un ITK, especialmente en aquellos pacientes que han recibido un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (33,37).

## 2.2.5 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES: FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA; EDAD PEDIÁTRICA.

### 2.2.5.A. EFECTOS DE LOS ITK SOBRE FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO.

► **Efectos sobre la fertilidad masculina.**

Los hombres en tratamiento con imatinib, dasatinib, nilotinib o bosutinib, no tienen un mayor riesgo de anomalías congénitas en su descendencia según las últimas recomendaciones (5,38–40), por lo que los hombres que planean la paternidad no necesitan interrumpir el tratamiento (27). Aun así, las fichas técnicas de estos medicamentos recomiendan a los hombres en edad fértil solicitar a su médico información sobre la preservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con ITK. Los datos son escasos o inexistentes para ponatinib o asciminib.

► **Mujeres en edad fértil o embarazadas.**

Los ITK están contraindicados en mujeres con intención de quedarse embarazadas y durante el primer trimestre del embarazo debido al aumento de la tasa de abortos espontáneos y malformaciones fetales (40,41). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, la seguridad de los ITK no está bien definida.

El manejo farmacológico sugerido durante el embarazo sería el siguiente:

- Primer trimestre: para mujeres que requieren tratamiento, es adecuado el uso de leucaféresis y/o interferón alfa en lugar de ITK. El interferón alfa es seguro durante el embarazo, así como la hidroxiurea (42–48).
- Segundo y tercer trimestre: el beneficio para la madre del tratamiento con ITK debe valorarse frente al riesgo para el feto. El interferón alfa y la leucaféresis pueden ser preferibles en este escenario.

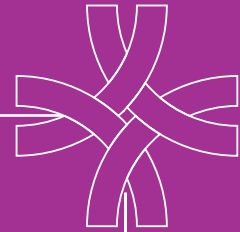
- Si durante la gestación se decide que es urgente continuar tratamiento con un ITK, son de elección imatinib o nilotinib ya que se conoce que atraviesan la barrera placentaria de forma muy limitada. Dasatinib está contraindicado (49).
- Lactancia: debe evitarse durante el tratamiento con ITK, ya que estos se excretan en leche materna y pueden afectar al crecimiento y desarrollo del bebé (50,51).

### **2.2.5.B. TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO.**

La LMC representa menos del 3% de las leucemias pediátricas. En general, los niños son diagnosticados a una edad media de 11 a 12 años y solo el 10% se encuentran en fase avanzada, en particular en FA. Debido a su baja incidencia, no existen recomendaciones específicas basadas en la evidencia para el manejo de la LMC en pacientes pediátricos, por lo que el tratamiento se realiza en base a las recomendaciones de pacientes adultos (52). Las escalas de riesgo usadas en adultos no han sido validadas en niños.

Imatinib, dasatinib y nilotinib están actualmente aprobados por la EMA para el tratamiento de la LMC en niños (53–55). Hay muy pocos datos de bosutinib y ponatinib en esta población.

Los pacientes pediátricos pueden necesitar décadas de tratamiento y es importante la vigilancia para detectar efectos secundarios de los ITK a largo plazo, como retraso en el crecimiento, alteración del metabolismo óseo, anomalías tiroideas y efectos sobre la fertilidad.



PARTE

3

F I C H A  
F Á R M A C O

1

IMATINIB<sup>15, 56</sup>



## PACIENTE

- ▶ Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+:
  - en FC recién diagnosticada para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
  - en FC tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en FA o CB.

## PRECAUCIONES

- ▶ Hipotiroidismo.
- ▶ Hepatotoxicidad.
- ▶ Retención de líquidos.
- ▶ Fototoxicidad.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

## DOSIS

PACIENTES	DOSIS RECOMENDADA
Adultos con LMC en FC	400 mg/día
Adultos con LMC en FA o en CB	600 mg/día
Pediátricos con LMC en cualquier fase de la enfermedad	340 mg/m <sup>2</sup> /día (hasta una dosis máxima diaria de 800 mg)*

(\*) El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse la dosis en dos administraciones (una por la mañana y otra por la noche). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

- ▶ AJUSTE DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:
  - Insuficiencia renal:
    - ClCr 20-39 ml/min: máximo 400 mg.
    - ClCr < 20 ml/min: usar con precaución.
  - Insuficiencia hepática: reducir dosis un 25% en enfermedad grave (bilirrubina total >3-10 LSN o transaminasas >5 LSN).
  - Pacientes de edad avanzada: no requieren ajuste de dosis inicial.

▶ AJUSTE DE DOSIS POR TOXICIDAD:

- Mielosupresión.

**PACIENTES ADULTOS CON LMC:**

EN FASE CRÓNICA	
RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento. Valorar reanudar tratamiento si RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• <b>Reaparición</b> con 400 mg: interrumpir tratamiento y reanudarlo a una dosis de 300 mg si RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>
EN FASE ACELERADA O CRISIS BLÁSTICA	
RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <10 x10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento y comprobar que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad (aspirado de médula ósea o biopsia). Si no hay relación, reducir a 400 mg.</li> <li>• Si la citopenia persiste durante 2 semanas: reducir a 300 mg.</li> <li>• Si la citopenia persiste durante 4 semanas: suspender. Reanudar a 300 mg si RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LMC:**

EN FASE CRÓNICA	
RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento. Reanudar misma dosis si el RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• <b>Reaparición</b> con 340 mg/m<sup>2</sup>: interrumpir tratamiento. Reanudar a 260 mg/m<sup>2</sup> si el RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>
EN FASE ACELERADA O CRISIS BLÁSTICA	
RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <10 x10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento y comprobar que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad (aspirado de médula ósea o biopsia). Si no hay relación, reducir dosis a 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Si la citopenia persiste durante 2 semanas reducir a 200 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Si la citopenia persiste durante 4 semanas suspender. Reanudar a 200 mg/m<sup>2</sup> si RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>

▶ AUMENTO DE DOSIS PARA IMATINIB:

Se puede considerar en las siguientes circunstancias (siempre en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia):

- si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.
- si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o si se produce pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente.
- si progresión de la enfermedad (en cualquier momento).



PACIENTES:	AUMENTO RECOMENDADO:
Adultos con LMC Ph+ en FC	de 400 a 600 mg /día
Adultos con LMC Ph+ en FA o en CB	de 600 a 800 mg /día
Pediátricos con LMC Ph+	de 340 mg/m <sup>2</sup> /día a 570 mg/m <sup>2</sup> diarios (sin superar la dosis total de 800 mg)

## PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

- ▶ Hemograma (RAN, plaquetas).
- ▶ Función renal (Cr y ClCr) y hepática (bilirrubina y ALT/AST).

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se debe tomar **CON alimentos**, y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritación GI. Se debe mantener el mismo horario todos los días.
- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador \_\_\_\_:\_\_\_\_ h.
- ▶ Para administración por **SNG**: dispersar los comprimidos en un vaso de agua sin gas o en zumo de manzana, en unos 50 ml para el comprimido de 100 mg y unos 200 ml para el comprimido de 400 mg. Remover suavemente con una cuchara y administrar esta suspensión de inmediato. Se debe manipular con precaución.
- ▶ Si ha olvidado tomar una dosis, debe omitirla y continuar el tratamiento en la siguiente dosis programada. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ Si el paciente vomita no debe repetir la toma, esperará a la siguiente dosis.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo los medicamentos sin receta médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Medicamentos que pueden producir nefrotoxicidad, como diuréticos, IECA, ARAII, AINE.
- ▶ Interacciones:
  - Evitar uso crónico de paracetamol concomitante. Monitorización estrecha de función hepática en caso de uso conjunto.
  - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el imatinib es su sustrato e inhibidor de este enzima.
  - Usar con precaución junto con warfarina.
  - Evitar comer pomelo y beber su zumo durante el tratamiento.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: anemia, trombocitopenia, neutropenia, edema palpebral y periférico (retención de líquidos), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hepatotoxicidad, reacciones dérmicas, calambres musculares.
- ▶ RA graves: infecciones graves asociadas a la neutropenia.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
	• Uso de fármacos antidiarreicos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes ( <b>evitar domperidona</b> ).
NEUTROPENIA	• Prevenir infecciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño</li> <li>• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos</li> </ul>
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección
TROMBOPENIA	• Prevención de sangrados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar cortes, hematomas o quemaduras</li> <li>• Sonarse suavemente la nariz</li> <li>• Evitar el estreñimiento</li> </ul>
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
	• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol a dosis mínima eficaz (evitar el uso de AINE)
APARICIÓN DE FIEBRE (> 38 °C) Y ESCALOFRÍOS	• Acudir a urgencias para descartar una posible infección
CEFALEA	• Tomar paracetamol a dosis mínima eficaz (dosis máxima diaria 1g/6h)
CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD	• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.
	• Higiene del sueño
	• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada
	• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ERITEMA CUTÁNEO, SEQUEDAD O PICOR DE PIEL	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Utilizar cremas hidratantes suaves, jabones neutros y prendas de algodón.
	• Evitar la exposición solar. Utilizar factor de protección solar si se expone.
	• Tomar paracetamol cada 4-6 horas si es necesario, a dosis mínima eficaz, hasta un máximo de 4 g/día.
EDEMAS EN EXTREMIDADES INFERIORES Y EDEMA PERIORBITAL	• Elevar las piernas y evitar ropa ajustada
	• Control del peso corporal y ejercicio moderado
	• Evitar comidas que favorezcan la retención de líquidos y la cantidad de sal en la comida.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco en el domicilio:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Categoría D de la FDA de embarazo:
  - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 semanas tras finalizar el tratamiento.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y la tolerancia al tratamiento

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine (57).



FICHA  
FÁRMACO

2

NILOTINIB<sup>16,58,59</sup>



## PACIENTE

- ▶ Pacientes adultos con:
  - LMC Ph+ en FC de nuevo diagnóstico.
  - LMC en FC o FA, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
  - No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en CB.
- ▶ Pacientes pediátricos con:
  - LMC Ph+ en FC de nuevo diagnóstico o LMC en FC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.

## PRECAUCIONES

- ▶ Prolongación del QT.
- ▶ Pacientes diabéticos.
- ▶ Acontecimientos cardiovasculares.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos (contiene lactosa).
- ▶ Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

## DOSIS

PACIENTES	DOSIS RECOMENDADA
Adultos con LMC Ph+ de nuevo diagnóstico en FC	300 mg c/12 h
Adultos con LMC Ph+ en FC o FA con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.	400 mg c/12 h
Pediátricos con LMC Ph+ en FC, de nuevo diagnóstico o con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.	230 mg/m <sup>2</sup> c/12 h redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis máxima de 400 mg/día)

- ▶ AJUSTE DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:
  - Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis.
  - Insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática ejerce efecto moderado sobre la farmacocinética de nilotinib y en pacientes con esta patología se recomienda utilizar con precaución.
  - Pacientes en edad avanzada: no requieren ajuste de la dosis inicial

▶ AJUSTES POR TOXICIDAD:

- Mielosupresión.

**PACIENTES ADULTOS CON LMC**

EN FASE CRÓNICA	
RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento, se puede reanudar la misma dosis (300 mg c/12h) tras la recuperación a RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Si el hemograma se mantiene bajo, se puede valorar una reducción a 400 mg/día.</li> </ul>
EN FASE ACELERADA	
RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <10 x10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento. Se puede reanudar la misma dosis (400 mg c/12h) tras la recuperación a un RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Si el hemograma se mantiene bajo, se puede necesitar una reducción a 400 mg/día.</li> </ul>

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LMC**

EN FASE CRÓNICA	
RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio:</b> interrumpir tratamiento. Se puede reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Si el hemograma se mantiene bajo, se puede reducir la dosis a 230 mg/m<sup>2</sup> /día.</li> <li>• Si a pesar de la reducción de la dosis se mantiene el problema, interrumpir el tratamiento.</li> </ul>

- Toxicidad hepática

<b>PACIENTES ADULTOS</b>	Reducir dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento
Elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de Grado 3-4.	
<b>PACIENTES PEDIÁTRICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento hasta que el evento sea de <b>Grado 1</b>.</li> <li>• Si la dosis anterior fuera 230mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, valorar reanudar a <b>230mg/m<sup>2</sup>/día</b>.</li> <li>• Si la dosis anterior fuera 230mg/m<sup>2</sup> una vez al día y la recuperación a Grado 1 tardara más de 28 días, <b>suspender el tratamiento</b>.</li> </ul>
Elevaciones de bilirrubina de Grado 2 o de transaminasas hepáticas de Grado 3.	

**PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO**

- ▶ Hemograma (RAN y plaquetas).
- ▶ Glucosa, lípidos (pueden ser agravantes o afectar a la función cardíaca), amilasa y lipasa.
- ▶ Función hepática, vigilar el aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas (ALT/AST).
- ▶ Función cardíaca: control TA, ECG basal y niveles de potasio y magnesio previo al inicio. Corregir y monitorizar.



## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Hay que **tomarlo en ayunas**: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador \_\_\_\_:\_\_\_\_ h; \_\_\_\_:\_\_\_\_ h.
- ▶ Las cápsulas se deben tragar enteras con agua.
- ▶ Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de compota (puré) de manzana y debe tomarse inmediatamente.
- ▶ No se recomienda su administración por sonda enteral, SNG, PEG o gastrostomía.
- ▶ Si ha olvidado tomar una dosis, debe omitirla y continuar el tratamiento en la siguiente dosis programada. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ Si el paciente vomita no debe repetir la toma, esperará a la siguiente dosis.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo aquellos sin receta médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Interacciones:
  - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el nilotinib es su sustrato.
  - Puede utilizarse de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario.
  - Evitar comer pomelo y beber su zumo durante el tratamiento.
  - Medicamentos con un efecto conocido en la prolongación del intervalo QTc.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: cefaleas, trastornos GI (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento), erupción cutánea, prurito, mialgias, edemas.
- ▶ RA graves: pancreatitis, retención de líquidos y edema, mielosupresión.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
	• Uso de fármacos antidiarreicos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes ( <b>evitar domperidona</b> )
ESTREÑIMIENTO	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer alimentos ricos en fibra, como verduras, frutas, cereales o legumbres
	• Ejercicio moderado
NEUTROPENIA	• Prevenir infecciones:
	• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño
	• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección
TROMBOPENIA	• Prevención de sangrados:
	• Evitar cortes, hematomas o quemaduras
	• Sonarse suavemente la nariz
	• Evitar el estreñimiento
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
	• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol (evitar el uso de AINE)
APARICIÓN DE FIEBRE (> 38 °C) Y ESCALOFRÍOS	• Acudir a urgencias para descartar una posible infección
CEFALEA	• Tomar paracetamol (dosis máxima diaria 1g/6h)
CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD	• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.
	• Higiene del sueño
	• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada
	• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico
ERITEMA CUTÁNEO, SEQUEDAD O PICOR DE PIEL	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Utilizar cremas hidratantes suaves, jabones neutros y prendas de algodón.
	• Evitar la exposición solar. Utilizar factor de protección solar si se expone.
	• Tomar paracetamol cada 4-6 horas si es necesario, hasta un máximo de 4 g/día.
HIPERGLUCEMIA	• Controlar la glucemia de manera regular, sobretodo en pacientes diabéticos o con antecedentes de pancreatitis

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
  - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.

- ▶ Categoría D de la FDA para el embarazo.
  - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 semanas tras finalizar el tratamiento.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y la tolerancia al tratamiento.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine.



FICHA  
FÁRMACO

3

DASATINIB<sup>17,60,61</sup>



## PACIENTE

- ▶ Pacientes adultos con:
  - LMC Ph+ en FC de nuevo diagnóstico.
  - LMC en FC, FA o CB, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- ▶ Pacientes pediátricos con:
  - LMC Ph+ en FC de nuevo diagnóstico o LMC en FC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.

## PRECAUCIONES

- ▶ Prolongación del intervalo QT y otras RA a nivel cardíaco.
- ▶ Hemorragias.
- ▶ Retención de líquidos y edema. Hipertensión arterial pulmonar.
- ▶ Efectos en el crecimiento y el desarrollo de pacientes pediátricos.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos (contiene Lactosa).

## DOSIS

PACIENTES	DOSIS RECOMENDADA	
Adultos con LMC Ph+ en FC	100 mg c/24 h	
Adultos con LMC Ph+ en FA, CB (mieloide o linfoide)	140 mg c/24 h	
Pediátricos con LMC Ph+ en FC, de nuevo diagnóstico o con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. (Dosis recomendada en rangos de peso corporal) *	PESO EN KG	DOSIS DIARIA DASATINIB (MG) *
	10-20 kg	40 mg
	20-30 kg	60 mg
	30-45 kg	70 mg
	Al menos 45 kg	100 mg

\* Recomendación: recalcular la dosis cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal, o incluso más a menudo si fuese necesario

▶ AJUSTES DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:

- Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis.
- Insuficiencia hepática: no es necesario un ajuste inicial de la dosis, aunque se debe usar con precaución en estos pacientes.
- Pacientes en edad avanzada: no requieren ajuste de la dosis inicial.

▶ AJUSTES DE DOSIS POR TOXICIDAD:

- Mielosupresión:

**PACIENTES ADULTOS CON LMC**

EN FASE CRÓNICA, CON UNA DOSIS INICIAL DE 100 MG AL DÍA	
si RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o recuento de plaquetas <50x10 <sup>9</sup> /l:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento.</li> <li>• Reanudar si RAN &gt;1,0x10<sup>9</sup>/l y/o el recuento de plaquetas &gt;50x10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción a 80 mg/día. En un tercer episodio a 50 mg/día (para pacientes de nuevo tratamiento) o bien suspender (para pacientes resistentes o intolerantes a un tratamiento previo, incluyendo imatinib).</li> </ul>
EN FASE ACELERADA Y CRISIS BLÁSTICA, CON UNA DOSIS INICIAL DE 140 MG DIARIOS	
si RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o recuento de plaquetas <10x10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe realizar un aspirado o biopsia medular para descartar en primer lugar que la citopenia esté relacionada con la enfermedad.</li> <li>• Si no existe relación: suspender el tratamiento. Reanudar dosis inicial si RAN &gt;1,0x10<sup>9</sup>/l y/o el recuento de plaquetas &gt;20x10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Ante una segunda repetición: repetir la biopsia de médula y reanudar el tratamiento a una dosis <b>100 mg</b>; si se tratase de un tercer episodio disminuir a <b>80 mg</b>.</li> <li>• En caso de que esta citopenia estuviera relacionada con la enfermedad, se debe valorar <b>aumentar</b> dosis a 180 mg al día.</li> </ul>

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LMC**

si RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l y/o recuento de plaquetas <10x10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si persiste la citopenia más de 3 semanas, se debe revisar si está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea).</li> <li>• Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta RAN &gt;1,0x10<sup>9</sup>/l y/o el recuento de plaquetas ≥75x10<sup>9</sup>/l y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida (primer nivel de reducción de dosis).</li> <li>• Si la citopenia es recurrente, repetir el aspirado de médula/biopsia y reanudar el tratamiento a una dosis reducida (primer o segundo nivel de reducción de dosis).</li> </ul>
---	--

DOSIS (DOSIS MÁXIMA DIARIA). NIVELES DE REDUCCIÓN DE DOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS		
Dosis original de inicio	Primer nivel de reducción de dosis	Segundo nivel de reducción de dosis
40mg	20 mg	-
60 mg	40 mg	20 mg
70 mg	60 mg	50 mg
100 mg	80 mg	70 mg



## PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

- ▶ Hemograma (RAN y plaquetas).
- ▶ Función cardíaca: control TA, ECG basal y niveles de potasio y magnesio previo al inicio. Corregir y monitorizar.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se puede tomar **CON o SIN alimentos**, manteniendo el mismo horario todos los días, aunque se tolera mejor con alimentos.
- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador \_\_\_\_:\_\_\_\_ h.
- ▶ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua, no masticar ni partir.
- ▶ Para pacientes que no puedan tragar los comprimidos, estos pueden dispersarse en 10 ml de agua y administrar de forma inmediata. O bien añadir los comprimidos a 30 ml de zumo de naranja o manzana y dejar reposar. Después de 5, 15 y 20 min agitar mediante movimientos circulares. Administrar lo antes posible, como máximo 1h tras su preparación. Este último método, con zumo, es aplicable a la administración por sonda.
- ▶ Si ha olvidado tomar una dosis, debe omitirla y continuar el tratamiento en la siguiente dosis programada. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ Si el paciente vomita no debe repetir la toma, esperará a la siguiente dosis.
- ▶ El tratamiento debe prolongarse mientras se observe beneficio o hasta toxicidad inaceptable.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo aquellos sin receta médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Interacciones:
  - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el dasatinib es su sustrato e inhibidor de este enzima.
  - El uso de antagonistas de la histamina tipo 2 (como famotidina) o IBP o sales de aluminio y magnesio pueden reducir la exposición a dasatinib. No se recomiendan estos fármacos. Sí se pueden tomar sales de aluminio/magnesio 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib.
  - La base de datos Lexicomp refleja un incremento del riesgo de hepatotoxicidad al asociar paracetamol. Utilizar dosis mínima eficaz de paracetamol y monitorizar función hepática.
  - Evitar comer pomelo y beber su zumo durante el tratamiento.
  - Medicamentos con un efecto conocido en la prolongación del intervalo QTc.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: mielosupresión, neutropenia febril, hiperuricemia, cefalea, alteraciones visuales, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragias, derrame pleural y disnea, erupciones cutáneas, dolores musculares, edemas.
- ▶ RA graves: hemorragias en sistema nervioso central. aunque son muy poco frecuentes.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
	• Uso de fármacos antidiarreicos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes ( <b>evitar domperidona</b> )
ESTREÑIMIENTO	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer alimentos ricos en fibra, como verduras, frutas, cereales o legumbres
	• Ejercicio moderado
NEUTROPENIA	• Prevenir infecciones:
	• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño
	• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección
TROMBOPENIA	• Prevención de sangrados:
	• Evitar cortes, hematomas o quemaduras
	• Sonarse suavemente la nariz
	• Evitar el estreñimiento
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
	• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol (evitar el uso de AINE)
APARICIÓN DE FIEBRE (> 38 °C) Y ESCALOFRÍOS	• Acudir a urgencias para descartar una posible infección
CEFALEA	• Tomar paracetamol a dosis mínima eficaz (dosis máxima diaria 1g/6h)
CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD	• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.
	• Higiene del sueño
	• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada
	• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ERITEMA CUTÁNEO, SEQUEDAD O PICOR DE PIEL	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Utilizar cremas hidratantes suaves, jabones neutros y prendas de algodón.
	• Evitar la exposición solar. Utilizar factor de protección solar si se expone.
	• Tomar paracetamol, dosis mínima eficaz, cada 4-6 horas si es necesario, hasta un máximo de 4 g/día.
EDEMAS EN EXTREMIDADES INFERIORES Y EDEMA PERIORBITAL	• Elevar las piernas y evitar ropa ajustada
	• Control del peso corporal y ejercicio moderado
	• Evitar comidas que favorezcan la retención de líquidos y la cantidad de sal en la comida.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Categoría D de la FDA para el embarazo.
  - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 semanas tras finalizar el tratamiento.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y la tolerancia al tratamiento.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine.



FICHA  
FÁRMACO

4

BOSUTINIB<sup>19,22,23</sup>



## PACIENTE

- ▶ Indicado en pacientes adultos con LMC Ph+:
  - En FC de recién diagnóstic. (Indicación no financiada)
  - En FC, FA o CB que hayan sido tratados previamente con uno o más ITK y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

## PRECAUCIONES:

- ▶ Diarrea. Se recomienda el uso de un antidiarreico como la loperamida para su manejo.
- ▶ Alteración de la función hepática

## CONTRAINDICACIONES:

- ▶ Cualquier grado de insuficiencia hepática.
- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

## DOSIS

- ▶ LA DOSIS RECOMENDADA EN:
  - FC recién diagnosticada es 400 mg una vez al día
  - FC, FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo es 500 mg una vez al día
- ▶ AJUSTES DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:
  - Insuficiencia renal:

	Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min)	Insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min)	Consideraciones
FC recién diagnosticada	300 mg	200 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede considerar el aumento de 100 mg para pacientes que no experimenten reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada</li> </ul>
FC, FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo	400 mg	300 mg	

- Insuficiencia hepática: contraindicado en cualquier grado de insuficiencia.
- Pacientes en edad avanzada: no requieren ajuste de la dosis inicial.

▶ **AJUSTES POR TOXICIDAD:**

<p><b>MIELOSUPRESIÓN</b> RAN &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No tratar hasta recuentos superiores.</li> <li>• Si la recuperación se produce en 2 semanas, reanudar el tratamiento con la misma dosis.</li> <li>• Si es &gt; a 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg al reanudar el tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido su eficacia.</li> </ul>
<p><b>DIARREA</b> Grado 3-4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento y tras la recuperación hasta grado ≤1, puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg</li> </ul>	
<p><b>ALTERACIÓN HEPÁTICA</b> Elevación de las transaminasas séricas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si &gt;5 veces el LSN, debe interrumpirse el tratamiento hasta &lt;2,5 LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la recuperación tarda &gt;4 semanas, debe considerarse el cese del tratamiento</li> <li>• Especial precaución si tienen lugar con incrementos concomitantes de bilirrubina</li> </ul>

Si la situación clínica lo permite valorar el aumento de dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción.

## PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

- ▶ Hemograma (hemoglobina, RAN y plaquetas).
- ▶ Función hepática (bilirrubina y ALT/AST) y pancreática (lipasa)
- ▶ Función renal (Cr y ClCr). Especial atención en pacientes con insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se debe tomar una vez al día junto **CON alimentos**.
- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador \_\_\_\_:\_\_\_\_ h.
- ▶ Si ha olvidado tomar una dosis, debe omitirla y continuar el tratamiento en la siguiente dosis programada. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ Si el paciente vomita no debe repetir la toma, esperará a la siguiente dosis.
- ▶ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua, no masticar ni partir.
- ▶ No se recomienda su administración por sonda enteral, SNG, PEG o gastrostomía, por falta de datos.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación incluyendo aquellos medicamentos sin receta médica y medicina complementaria/dietética.



- ▶ Medicamentos que pueden producir nefrotoxicidad, como diuréticos, IECA, ARA II y AINE.
- ▶ Interacciones:
  - Sustrato del CYP3A4. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores o inductores moderados o potentes siempre que sea posible. Si es necesario administrar un inhibidor, plantearse reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Si es necesario administrar un inductor, es improbable que el aumento de la dosis de bosutinib sea suficiente para compensar la pérdida de exposición.
  - IBP. Considerar el uso de antiácidos de acción corta como alternativa, distanciando los momentos de administración respecto a bosutinib.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: diarrea, náuseas, trombocitopenia, dolor abdominal, vómitos, erupción cutánea, anemia, pirexia, fatiga y elevación de la concentración de transaminasas.
- ▶ RA graves: trombocitopenia, anemia y neutropenia, elevación de la concentración de transaminasas, diarrea, reacciones cutáneas (como el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) y elevación de la concentración de lipasas.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día).
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
ESTREÑIMIENTO	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer alimentos ricos en fibra, como verduras, frutas, cereales o legumbres
	• Ejercicio moderado
NEUTROPENIA	• Prevenir infecciones:
	• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño
	• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección

<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>RECOMENDACIÓN</b>
TROMBOPENIA	• Prevención de sangrados:
	• Evitar cortes, hematomas o quemaduras
	• Sonarse suavemente la nariz
	• Evitar el estreñimiento
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol (evitar el uso de AINE)	
APARICIÓN DE FIEBRE (> 38 °C) Y ESCALOFRÍOS	• Acudir a urgencias para descartar una posible infección
CEFALEA	• Tomar paracetamol (dosis máxima diaria 1g/6h)
CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD	• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.
	• Higiene del sueño
	• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada
	• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico
ERITEMA CUTÁNEO, SEQUEDAD O PICOR DE PIEL	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Utilizar cremas hidratantes suaves, jabones neutros y prendas de algodón.
	• Evitar la exposición solar. Utilizar factor de protección solar si se expone.
	• Tomar paracetamol cada 4-6 horas si es necesario, hasta un máximo de 4 g/día.
EDEMAS EN EXTREMIDADES INFERIORES Y EDEMA PERIORBITAL	• Elevar las piernas y evitar ropa ajustada • Control del peso corporal y ejercicio moderado • Evitar comidas que favorezcan la retención de líquidos y la cantidad de sal en la comida.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y desechar el fármaco/residuos tóxicos en el domicilio:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.

Categoría D de la FDA para embarazo.

- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la última toma. Además, advertir de que los vómitos o la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y la tolerancia al tratamiento.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine.



FICHA  
FÁRMACO

5

PONATINIB<sup>19</sup>



## PACIENTE

- ▶ Indicado en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC, FA o CB que:
  - Sean resistentes a dasatinib o nilotinib
  - Sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib
  - Presenten la mutación T315I

## PRECAUCIONES

- ▶ Antecedentes de infarto agudo de miocardio o ictus.
- ▶ Hipertensión no controlada. Puede contribuir al riesgo de presentar trombosis arterial o eventos oclusivos.
- ▶ Los pacientes con hipertrigliceridemia deben recibir tratamiento para reducir el riesgo de pancreatitis.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos (contiene lactosa).

## DOSIS

- ▶ LA DOSIS RECOMENDADA ES 45 mg UNA VEZ AL DÍA.
  - Se recomienda iniciar con una dosis de 15 o 30 mg/día en pacientes con menor grado de resistencia o intolerancias múltiples, especialmente en aquellos con riesgo cardiovascular alto.
  - Iniciar con una dosis de 45 mg sólo en aquellos pacientes con presencia de la mutación T315I o mutaciones varias o aquellos que progresen a fase acelerada.
- ▶ AJUSTE DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:
  - Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis. Administrar con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min o nefropatía terminal.
  - Insuficiencia hepática: pueden recibir la dosis inicial recomendada.
  - Edad avanzada: no requiere ajuste de dosis inicial, pero requieren monitorización más estrecha por mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas.

Se debe valorar reducir la dosis a 15 mg en pacientes que han logrado una respuesta citogenética mayor ya que es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Deberá tenerse en cuenta el riesgo CV, los efectos secundarios del tratamiento, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

▶ **AJUSTE DE DOSIS POR TOXICIDAD:**

MIELOSUPRESIÓN	
RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l <i>La frecuencia es mayor en pacientes en FA o CB.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer episodio: interrumpir tratamiento y reanudar a la misma dosis tras la recuperación a RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>Reaparición con 45 mg: interrumpir tratamiento y reanudarlo a una dosis de 30 mg tras la recuperación a RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>Reaparición con 30 mg: interrumpir tratamiento y reanudarlo a una dosis de 15 mg tras la recuperación a RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>
TOXICIDAD HEPÁTICA	
Elevación de AST o ALT > 3 x LSN Grado 2 persistente (>7días) Grado 3 o superior	<p><b>EPISODIO CON 45 MG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir tratamiento y monitorizar.</li> <li>Reanudar con la dosis de 30 mg tras la recuperación a Grado ≤ 1 (&lt;3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento</li> </ul> <p><b>EPISODIO CON 30 MG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar con la dosis de 15 mg tras la recuperación a Grado ≤1 (&lt;3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento</li> </ul> <p><b>EPISODIO CON 15 MG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento</li> </ul>
Si la elevación de AST o ALT > 3 x LSN se acompaña de una elevación de bilirrubina >2 x LSN y fosfatasa alcalina < 2 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento</li> </ul>
TOXICIDAD PANCREÁTICA	
Elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (>2 x LSN) sin síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento y reanudarlo con la dosis de nivel inferior tras la recuperación a Grado &lt;1 (&lt;1,5 x LSN)</li> </ul>
Pancreatitis Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento y reanudarlo con la dosis de nivel inferior tras la recuperación a Grado &lt;2</li> </ul>
Pancreatitis Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento</li> </ul>

**PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO**

- ▶ Factores de riesgo CV, entre ellos, hipertensión arterial y diabetes mellitus.
- ▶ Hemograma (RAN y plaquetas).
- ▶ Función hepática (ALT, AST, bilirrubina y fosfatasa alcalina).
- ▶ Función pancreática (concentración sérica de lipasa y amilasa).

**ADMINISTRACIÓN (61,62)**

- ▶ Administrar una vez al día **CON o SIN alimentos**.
- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador: \_\_:\_\_h



- ▶ Si ha olvidado tomar una dosis, debe omitirla y continuar el tratamiento en la siguiente dosis programada. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ Si el paciente vomita no debe repetir la toma, esperará a la siguiente dosis.
- ▶ No se debe aplastar ni disolver los comprimidos. Tragarlos enteros con agua.
- ▶ No se recomienda su administración por sonda enteral, SNG, PEG o gastrostomía, por falta de datos.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación incluyendo aquellos medicamentos sin receta médica y medicina complementaria/dietética.
- ▶ Interacciones:
  - Sustrato del CYP3A4. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores o inductores moderados o potentes siempre que sea posible. Considerar la reducción de la dosis de ponatinib a 30 mg si es necesario administrar un inhibidor potente.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: mielosupresión, infecciones, sangrados, rash cutáneos, dolor abdominal, cefalea, estreñimiento, astenia, dolor musculoesquelético, hipertensión, náuseas, vómitos y incrementos séricos de lipasa y amilasa pancreáticas.
- ▶ RA graves: eventos oclusivos arteriales, hemorragias, fallo cardíaco y hepático, pancreatitis, hipertensión y reacciones cutáneas graves.

Ponatinib puede provocar retraso en la cicatrización de las heridas. Se recomienda interrumpir el tratamiento 7 días antes de una intervención quirúrgica y reiniciar el tratamiento basándose en la evaluación de la herida.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
	• Uso de fármacos antidiarreicos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes

<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>RECOMENDACIÓN</b>
<b>ESTREÑIMIENTO</b>	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer alimentos ricos en fibra, como verduras, frutas, cereales o legumbres
	• Ejercicio moderado
<b>NEUTROPENIA</b>	• Prevenir infecciones:
	• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño
	• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección
<b>TROMBOPENIA</b>	• Prevención de sangrados:
	• Evitar cortes, hematomas o quemaduras
	• Sonarse suavemente la nariz
	• Evitar el estreñimiento
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
	• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol (evitar el uso de AINE)
<b>APARICIÓN DE FIEBRE (&gt; 38 °C) Y ESCALOFRÍOS</b>	• Acudir a urgencias para descartar una posible infección
<b>CEFALEA</b>	• Tomar paracetamol (dosis máxima diaria 1g/6h)
<b>CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD</b>	• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico
	• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.
	• Higiene del sueño
	• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada
<b>ERITEMA CUTÁNEO, SEQUEDAD O PICOR DE PIEL</b>	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Utilizar cremas hidratantes suaves, jabones neutros y prendas de algodón.
	• Evitar la exposición solar. Utilizar factor de protección solar si se expone.
	• Tomar paracetamol cada 4-6 horas si es necesario, hasta un máximo de 4 g/día.
<b>EDEMAS EN EXTREMIDADES INFERIORES Y EDEMA PERIORBITAL</b>	• Elevar las piernas y evitar ropa ajustada
	• Control del peso corporal y ejercicio moderado
	• Evitar comidas que favorezcan la retención de líquidos y la cantidad de sal en la comida.
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	• Control frecuente de la tensión arterial

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y desechar el fármaco/residuos tóxicos en el domicilio:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante al servicio de farmacia.

- ▶ Categoría D de la FDA para embarazo.
  - Método anticonceptivo eficaz: mujeres en edad fértil u hombres que mantengan relaciones con mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que se debe utilizar un método adicional.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y la tolerancia al tratamiento.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine.



FICHA  
FÁRMACO

6

OMACETAXINA<sup>20</sup>



## PACIENTE

- ▶ Indicado en pacientes con LMC en FC o FA refractarios o intolerantes a 2 o más ITK.

## PRECAUCIONES

- ▶ Pacientes diabéticos

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Ninguna

## DOSIS

- ▶ LA DOSIS RECOMENDADA ES 1,25 mg/m<sup>2</sup> DOS VECES AL DÍA.
  - Inducción. Administrar durante los primeros 14 días de ciclos de 28 días hasta alcanzar respuesta hematológica.
  - Mantenimiento. Administrar durante los primeros 7 días de ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad intolerable.
- ▶ AJUSTES DE DOSIS POR EDAD Y/O CONDICIÓN CLÍNICA:
  - No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal o en personas de edad avanzada. Pacientes mayores de 65 años tienen mayor probabilidad de presentar toxicidad, sobre todo hematológica.
- ▶ AJUSTE POR TOXICIDAD:

### MIELOSUPRESIÓN

RAN <0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o  
plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/l

Retrasar el ciclo hasta recuperación de RAN >1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas >50 x 10<sup>9</sup>/l y reducir el número de días de tratamiento en 2 (de 14 a 12 y de 7 a 5).

## PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

- ▶ Hemograma (RAN y plaquetas).
- ▶ Glucemia. Puede requerir administración de insulina.
- ▶ Si mujer en edad fértil. Test de embarazo previo al inicio del tratamiento.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Administración **subcutánea**.
- ▶ El intervalo entre dosis será de 12h aproximadamente.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación incluyendo los medicamentos sin receta médica y medicina complementaria/dietética.
- ▶ Interacciones:
  - Sustrato de P-gp/ABC1
  - Evitar el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de sangrado como anticoagulantes, ácido acetilsalicílico o AINE.

## EFFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES

- ▶ RA frecuentes: trombocitopenia, anemia, neutropenia, diarrea, náuseas, cansancio, astenia, reacciones en el lugar de inyección, pirexia, infecciones y linfopenia.
- ▶ RA graves: hiperglucemia y mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia) asociada a infecciones y a riesgo de sangrado grave (cerebrovascular y gastrointestinal)

La frecuencia y la gravedad de las reacciones presentadas son más graves en pacientes en LMC en FA que en FC.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada (1,5-2 L/día)
	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes (café, alcohol...), picantes o ricas en fibra
	• Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha
	• Uso de fármacos antidiarreicos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Comer y beber en pequeñas cantidades a lo largo del día.
	• Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
	• Descansar incorporado después de las comidas
	• Uso de fármacos antieméticos si las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes
NEUTROPENIA	• Prevenir infecciones:
	• Lavado frecuente de manos y siempre después de ir al baño
	• Evitar las multitudes y el contacto con enfermos
	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C u otros signos de infección
TROMBOPENIA	• Prevención de sangrados:
	• Evitar cortes, hematomas o quemaduras
	• Sonarse suavemente la nariz
	• Evitar el estreñimiento
	• Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival
	• Si se requiere un analgésico utilizar paracetamol (evitar el uso de AINE)



EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
APARICIÓN DE FIEBRE (> 38 °C) Y ESCALOFRÍOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias para descartar una posible infección</li> </ul>
CANSANCIO, FALTA DE ENERGÍA Y DEBILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicio moderado (caminar 15-30 min/día). Aumentar el ejercicio de forma paulatina y escalonada.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene del sueño</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria pesada</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si limita la actividad diaria se debe consultar con el médico</li> </ul>
HIPERGLUCEMIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlar la glucemia de manera regular, sobretodo en pacientes diabéticos o con antecedentes de pancreatitis</li> </ul>

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y desechar el fármaco/residuos tóxicos en el domicilio:
  - Mantener la medicación en su envase original, a temperatura ambiente, protegida de la luz y la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante y los desechos generados tras la administración al Servicio de Farmacia al tratarse de un antineoplásico.
- ▶ Instruir al paciente y/o cuidador en la manera de preparación y administración del fármaco.
- ▶ Si el medicamento entra en contacto con la piel en el momento de la preparación ó administración, lavar el área afectada con jabón y abundante agua.
- ▶ Categoría D de la FDA para embarazo.
  - Métodos anticonceptivos: tanto en el caso mujeres en edad fértil, como en el de varones, las relaciones sexuales deben mantenerse usando métodos anticonceptivos efectivos durante el tiempo que dure el tratamiento y hasta 6 meses después.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de la información mediante la repetición por parte del paciente de las pautas dadas. Es especialmente importante este punto, al tratarse de un medicamento parenteral que el paciente y/o cuidador debe preparar y administrar en su domicilio.
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- ▶ Valorar el grado de adherencia aplicando el doble método de seguimiento: registros informáticos de dispensación y cuestionario Morinsky-Green-Levine.





# BIBLIOGRAFÍA



1. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Curr Biol*. 2003 Aug;13(15):R608–10.
2. Konopka JB, Witte ON. Detection of c-abl tyrosine kinase activity in vitro permits direct comparison of normal and altered abl gene products. *Mol Cell Biol*. 1985 Nov;5(11):3116–23.
3. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology. Chronic myeloid leukemia v.2.2021. Available at [www.Nccn.Org](http://www.Nccn.Org). [Internet] Accessed november 11, 2020.
4. <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-myeloid-leukaemia/> [Internet, Acceso el 17 diciembre 2020 ]. Actualizado en 2018, próxima actualización en 2022.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691–709.
6. <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-myeloid-leukaemia/diagnosis/> [Internet, Acceso 11 diciembre, 2020].
7. <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>.
8. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO 2015-2016 Ed Cont Lab Clín; 22: 24 - 36 Diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas. Eduardo Arellano Rodrigo. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, IDIBAPS. Universidad de Barcelona.
9. Sokal JE et al, *Blood* 1984; 63: 789-799.
10. Hasford J et al, *JNTL Cancer Inst* 1998; 90: 850-85.
11. Pfirrmann M, Baccharani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):48–56.
12. Calculation of Relative Risk of CML Patients Created by: Baccharani (Project 4) , generated 2006/03/29, last changed: 2015/10/26: Disponible en: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html).
13. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: [https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia?search=overview%20of%20the%20treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia?search=overview%20of%20the%20treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
14. Yun S, Vincelette ND, Segar JM, Dong Y, Shen Y, Kim D-W, et al. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Jun;16(6):e85-94.
15. Ficha técnica imatinib [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf).
16. FICHA TECNICA TASIGNA 200 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07422003/FT\\_07422003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07422003/FT_07422003.html)
17. CIMA: SPRYCEL 70 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=06363006>
18. FICHA TECNICA BOSULIF 500 mg comprimidos recubiertos con pelicula [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113818003/FT\\_113818003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113818003/FT_113818003.html)

19. CIMA: ICLUSIG 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2020 Jun 24]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=113839003>
20. FDA. SYNRIBO™ (omacetaxine mepesuccinate) for Injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2012 [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203585lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203585lbl.pdf)
21. Bosutinib\_monograph\_1Dec2016.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bosutinib\\_monograph\\_1Dec2016.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bosutinib_monograph_1Dec2016.pdf)
22. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44371> [Internet]. Cancer Care Ontario. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44371>
23. Ponatinib\_monograph.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ponatinib\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ponatinib_monograph.pdf)
24. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44406> [Internet]. Cancer Care Ontario. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44406>
25. Chronic Myeloid Leukaemia | ESMO [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-myeloid-leukaemia>
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872–84.
27. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966–84.
28. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994–1004.
29. Verma D, Kantarjian H, Strom SS, Rios MB, Jabbour E, Quintas-Cardama A, et al. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4353–8.
30. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia\_ Strategies for monitoring, detecting, and managing | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0268960X17301480?token=E6C6D85DFFAEA735275CF5DB91C59A92520089E771B016EA04811373B053F67C72413840B3FF2E0BDF29E8CA9B45F4DE>
31. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;12.
32. Initial treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 24]. Available from: [https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/initial-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase?search=initial%20treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20chronic%20phase&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/initial-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase?search=initial%20treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20chronic%20phase&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
33. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia [Internet]. [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.16971>

34. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: [https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase?search=Treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20accelerated%20phase&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase?search=Treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20accelerated%20phase&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
35. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marega M, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):469–71.
36. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020 Jun;34(6):1495–502.
37. Treatment of chronic myeloid leukemia in blast crisis - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: [https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-blast-crisis?search=treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20blast%20crisis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-blast-crisis?search=treatment%20of%20chronic%20myeloid%20leukemia%20in%20blast%20crisis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
38. Abruzzese E, de Fabritiis P, Trawinska MM, Niscola P, Apperley JF, Mauro MJ. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):197–9.
39. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2009 Nov;7(10):1050–8.
40. Carlier P, Markarian M, Bernard N, Lagarce L, Dautriche A, Béné J, et al. Erratum to: Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Apr;295(4):1059.
41. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1111–5.
42. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5505–8.
43. Koh L-P, Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int J Hematol*. 2006 Dec;84(5):459–62.
44. Fadilah SAW, Ahmad-Zailani H, Soon-Keng C, Norlaila M. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia*. 2002 Jun;16(6):1202–3.
45. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, Elefant E, Guy H, Caillot D, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia*. 2001 Aug;15(8):1309–11.
46. Baykal C, Zengin N, Coşkun F, Güler N, Ayhan A. Use of hydroxyurea and alpha-interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(1):89–90.
47. Lipton JH, Derzko CM, Curtis J. Alpha-interferon and pregnancy in a patient with CML. *Hematol Oncol*. 1996 Sep;14(3):119–22.
48. Kuroiwa M, Gondo H, Ashida K, Kamimura T, Miyamoto T, Niho Y, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol*. 1998 Sep;59(1):101–2.
49. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720966120.

50. Haggstrom J, Adriansson M, Hybbinette T, Harnby E, Thorbert G. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the new-born immediately postpartum. *Eur J Haematol*. 1996 Jul;57(1):101–2.
51. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksall N, Ozkocaman V, Gulden T, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Aug;280(2):169–75.
52. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2007 Apr;27(4):241–3.
53. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, Shimada H, Dufour C, Goto H, et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Dec 5;134(23):2036–45.
54. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019 May 30;133(22):2374–84.
55. Gore L, Kearns PR, de Martino ML, Lee, De Souza CA, Bertrand Y, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1330–8.
56. [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Imatinib\\_handout.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Imatinib_handout.pdf).
57. Morinsky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24:67-74.
58. BC Cancer Handout ([http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nilotinib\\_h.andout.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nilotinib_h.andout.pdf)).
59. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017, [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
60. [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dasatinib\\_handout.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dasatinib_handout.pdf).
61. Spencer SH, Menard SM, Labeled MZ, Krueger CD, Sarna KV. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Apr;26(3):703–17.
62. Ponatinib-june-2016\_0.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: [https://www.shpa.org.au/sites/default/files/uploaded-content/field\\_f\\_content\\_file/58.\\_ponatinib-june-2016\\_0.pdf](https://www.shpa.org.au/sites/default/files/uploaded-content/field_f_content_file/58._ponatinib-june-2016_0.pdf)





CON LA COLABORACIÓN DE:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca 

CLINIGEN

Incyte

janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
Johnson & Johnson

 MSD  
INVENTING FOR LIFE

 Pfizer

 VIFOR  
PHARMA