



Imatinib es una pequeña molécula antidiaria que inhibe la actividad tirosina cinasa de las proteínas BCR-ABL, c-kit y PDGFR impidiendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis celular.

USO CLÍNICO

El fármaco está autorizado para el tratamiento de **pacientes pediátricos** con las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de la leucemia mieloide en fase crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (bcr-abl) de nuevo diagnóstico en niños ≥ 2 años para los que no se considera tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea (**A**).
- Tratamiento de la leucemia mieloide en fase crónica (LMC Ph +) recurrente tras fracaso de la terapia con interferón alfa o en fase o crisis blástica en niños ≥ 2 años (**A**).
- Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda Ph+ (LLA) de nuevo diagnóstico integrado en la quimioterapia en niños ≥ 1 año (**A**).

No existe experiencia en el tratamiento de LMC en niños menores de 2 años de edad ni de LLA en niños menores de 1 año (**E: off-label**).

Otras indicaciones en **pacientes adultos (A)**, serían:

- Tratamiento de la LMC Ph+ en crisis blástica o fase acelerada en pacientes adultos.
- Leucemia linfoblástica aguda Ph+ (LLA) de nuevo diagnóstico integrado en la quimioterapia o en recaída, en monoterapia en pacientes adultos.
- Tratamiento de síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y del síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR en adultos.
- También se ha descrito su uso en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos secundarios al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- Tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma *protuberans* (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente o metastásico que no son de elección para cirugía.

Para todas estas últimas indicaciones, en caso de ser utilizado en pacientes pediátricos, dicho uso se haría en condiciones distintas a las de ficha técnica (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis en LMC Ph + de nuevo diagnóstico: 340 mg/m²/día por vía oral (máximo 600 mg). Según establece la ficha técnica se pueden considerar aumentos de dosis a 570 mg/m²/día (máximo 800 mg) en ausencia de reacciones adversas graves en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad, 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 pérdida de respuesta hematológica o citogenética alcanzada previamente. Sin embargo, en práctica clínica habitual se suele cambiar a un ITK de 2.ª generación en estos casos.

Dosis en LLA Ph+ de nuevo diagnóstico: 340 mg/m²/día por vía oral (máximo 600 mg).

Dosificación en neutropenia o trombocitopenia:

Fase de enfermedad	Recuento	Ajuste
LMC fase crónica (dosis de 340 mg/m ²)	RAN <1 × 10 ⁹ /l o plaquetas <50 × 10 ⁹ /l	Interrumpir hasta RAN ≥1,5 × 10 ⁹ /l o plaquetas ≥75 × 10 ⁹ /l Reanudar Imatinib a la dosis previa Si se repite, reanudar a dosis reducida (260 mg/m ² /día)
LMC fase crónica (dosis de 340 mg/m ²)	RAN <0,5 × 10 ⁹ /l o plaquetas <10 × 10 ⁹ /l	Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m ² /día Si persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m ² /día Si persiste durante 4 semanas interrumpir Imatinib hasta que RAN >1 × 10 ⁹ /l y plaquetas >20 × 10 ⁹ /l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m ²

Dosificación en situaciones especiales (no hay datos específicos en niños):

Dosificación en combinación con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina): si no es posible evitar la combinación, la dosis de imatinib debe incrementarse al menos un 50% con una estrecha vigilancia.

Dosificación en insuficiencia hepática: ante incremento de la bilirrubina >3 veces o de las transaminasas >5 veces sus respectivos límites superiores de la normalidad, deberá interrumpirse el tratamiento hasta niveles de bilirrubina <1,5 veces y de transaminasas <2,5 veces el límite superior de la normalidad y reiniciarlo según el siguiente esquema:

- Dosis inicial de 340 mg/m²/día: reajuste a dosis de 260 mg/m²/día
- Dosis inicial de 260 mg/m²/día: reajuste a dosis de 200 mg/m²/día.

Insuficiencia renal. Aunque no se espera un descenso importante del aclaramiento de imatinib ya que su metabolización renal es despreciable, algunos autores recomiendan, en caso de aclaramientos

de creatinina <40 ml/min, comenzar el tratamiento con el 50% de la dosis e ir incrementándola en caso de buena tolerancia.

Administración: vía oral en una única toma al día o dividida en dos administraciones (cada 12 horas), acompañado de alimentos y un vaso de agua para minimizar la irritación gastrointestinal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

PRECAUCIONES

- El uso concomitante de imatinib con fármacos que inducen el CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib y aumentar el riesgo de fallo terapéutico.
- Usar con precaución en pacientes con daño renal o hepático preexistente, ya que pueden requerir ajuste de dosis o presentar empeoramiento de dichas funciones.
- Dado que el imatinib produce retención grave de líquidos en algunos pacientes que puede derivar en complicaciones graves como efusión pleural, pericárdica, ascitis o edema pulmonar. Se recomienda pesar a los pacientes de forma regular y prestar especial atención en pacientes con disfunción cardíaca.
- Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y protector solar con factor de protección alto.
- Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en portadores crónicos del virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se deberá realizar serología del virus de la hepatitis B (VHB) a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con imatinib, y en caso de que el resultado fuera positivo se monitorizar de forma estrecha para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses tras su finalización.
- Se han recogido casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con imatinib, independientemente del estado de pubertad o del género. Se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con imatinib.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Hematológicos: neutropenia y trombocitopenia. Ante RAN $1 \times 10^9/l$ o recuento plaquetario $50 \times 10^9/l$ se debe ajustar el tratamiento. Con la administración crónica se han descrito casos de infecciones oportunistas.
- Endocrinos: puede producir hipotiroidismo clínico o subclínico. Se debe monitorizar la función tiroidea y vigilar la aparición de sintomatología para valorar la necesidad de administrar suplementación con levotiroxina.
- Hidroelectrolíticos: retención de líquido y edema. Especial precaución en insuficiencia cardíaca. Digestivos: náuseas, vómitos, incomodidad abdominal, diarreas.
- Hepáticos: elevación de transaminasas o bilirrubina. Puede requerir ajuste de dosis. Musculoesqueléticos: Calambres musculares.
- Cutáneos: edema facial o periorbital, dermatitis, eccema, sequedad y prurito.
- Cefalea.

En general son efectos de grado I-II, manejables sin necesidad de reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Las sustancias inductoras de la actividad CYP3A4 (dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. Debe evitarse el uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4 e imatinib y en caso de no ser posible incrementar las dosis de imatinib.
- Imatinib aumenta la concentración plasmática de simvastatina, ciclosporina y otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (triazolobenzodiazepinas, bloqueantes de los canales del Calcio)
- El uso concomitante de aprepitant eleva significativamente los niveles de imatinib en plasma.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: no contiene excipientes de declaración obligatoria.

Conservación: a temperatura inferior a 30 °C y preservar de la humedad.

Si existe dificultad para la deglución: los comprimidos se pueden disolver en un vaso de agua o zumo de manzana (los comprimidos de 100 mg en 50 ml y los comprimidos de 400 mg en 200 ml). Una vez disueltos, se deben ingerir de forma inmediata.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en octubre de 2020]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Nota informativa MUH (FV), 8/2016. Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B en pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa bcr-abl). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de publicación: 8 de abril de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_08-hepatitis-B.pdf?x53593
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado en octubre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: octubre de 2020.

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