FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib Sandoz 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de imatinib (como mesilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Imatinib Sandoz 100 mg
De color amarillo muy oscuro a naranja-pardo, redondo biconvexo con bordes biselados, con la marca «NVR» en una cara y ranura en la otra cara y SA en cadaladode la ranura.
Diámetro aproximado 9,2 mm.

El comprimido recubierto con película se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imatinib está indicado para el tratamiento de:
- adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea,
- adultos y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica,
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia,
- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia,
- pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR),
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFRα.

No se ha determinado el efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea.

Imatinib está indicado para
- el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- el 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.
- el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En pacientes adultos y pediátricos, la efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta en pacientes adultos con GIST y DFSP no resecable y/o metastásico y en la supervivencia libre de recurrencia en adyuvancia de GIST. La experiencia con imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección 5.1). Excepto en LMC de diagnóstico reciente en fase crónica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.

Para dosis de 400 mg y superiores (ver la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible un comprimido de 400 mg (divisible).

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg se deben administrar una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg se debe administrar en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de zumo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Se debe administrar la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología para LMC en pacientes adultos
La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en LCM en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20% plaquetas > 100 x 10^9/l.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < > 100 x 10^9/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos ≥ 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatosplenomegalia.

Duración del tratamiento: en los ensayos clínicos, el tratamiento con imatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha estudiado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg o 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o con crisis blástica, se pueden considerar en ausencia de reacciones adversas graves y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); 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 la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LMC en niños
La dosificación en niños se debe basar en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de 340 mg/m^2 al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento se puede administrar una vez al día o, alternativamente, se puede dividir la dosis en dos administraciones - una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.
Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m^2 diarios a 570 mg/m^2 diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia graves no relacionados con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); 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 y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos
La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Los hematólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad deben supervisar el tratamiento durante todas las fases.

Pauta de tratamiento: en base a los datos existentes, imatinib ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia (ver sección 5.1) para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con imatinib puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a imatinib han mostrado mejores resultados.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con imatinib a 600 mg/día es segura, eficaz y se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para LLA Ph+ en niños
La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda la dosis de 340 mg/m^2 diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP
La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día.

Duración del tratamiento: en el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días - 60 meses).

Posología para SHE/LEC
La dosis recomendada de imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al medicamento si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tratamiento se debe prolongar mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para GIST
La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con GIST maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg ó 800 mg en pacientes que muestran progresión con la dosis menor (ver sección 5.1).

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos en pacientes con GIST, el tratamiento con imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración del tratamiento era de 7 meses de mediana (7 días a 13 meses). No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección del GIST. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento. La duración del tratamiento en el ensayo clínico que apoya esta indicación fue de 36 meses (ver sección 5.1).

Posología para DFSP
La dosis recomendada de imatinib es de 800 mg/día para pacientes adultos con DFSP.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas
Reacciones adversas no hematológicas
Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento se puede reanudar según corresponda dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, imatinib se debe interrumpir hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con imatinib se puede entonces continuar a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis se debe reducir de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m^2/día.

Reacciones adversas hematológicas
Se recomienda la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia graves, tal como se indica en la siguiente tabla.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥ 75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥ 75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 300 mg.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m^2)	RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥ 75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m^2.
LMC fase acelerada y en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	[a]RAN< 0,5 x 10^9/l y/o plaquetas < 10 x 10^9/l	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y no esta relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1x10^9/l y plaquetas RAN ≥ 20x10^9/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m^2)	[a]RAN < 0,5 x 10^9/l y/o plaquetas < 10 x 10^9/l	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m^2. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m^2. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9/l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m^2.
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN <1,0x10^9/l y/o plaquetas <50x10^9/l	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥ 75 x 10^9/l 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg. 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 400 mg.
RAN= recuento absoluto de neutrófilos [a] que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento.		

Poblaciones especiales

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ en menores de 1 año de edad (ver sección 5.1). La experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC es muy limitada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC en los ensayos clínicos. Los datos publicados actualmente disponibles se resumen en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática: imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis se puede reducir en caso que no sea bien tolerada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Clasificación de la función hepática:

Alteración hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSNI AST: > LSNI (puede ser normal o < LSNI si la bilirrubina total es > LSNI)
Moderada	Bilirrubina total: >1,5-3,0 LSNI AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: > 3–10 LSNI AST: ninguna

LSNI = límite superior normal institucional
AST = aspartato aminotransferasa

*Insuficiencia renal: l*os pacientes con alteración renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis se puede reducir en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis se puede aumentar por falta de eficacia (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada: no se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos en pacientes adultos, que incluyeron más de un 20% de pacientes de 65 años o mayores, no se han observado diferencias significativas en la farmacocinética relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administra imatinib con otros medicamentos, existe un potencial de interacciones entre medicamentos. Se debe tener precaución al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver sección 4.5), sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos (ver sección 4.5).

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

fallo terapéutico. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib (ver sección 4.5).

Hipotiroidismo
Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina (ver sección 4.5). En estos pacientes se deben controlar estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad
El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) se deben monitorizar cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Se debe tener en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Se debe monitorizar estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas (ver secciones 4.5 y 4.8).

Retención de líquidos
Se han notificado casos de retención grave de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib. Por tanto es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Se debe estudiar cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, se deben llevar a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardiaca
Los pacientes con enfermedad cardiaca, factores de riesgo para insuficiencia cardiaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardiaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardiacas de forma poco frecuente con imatinib, se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se debe considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento se debe considerar el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales (ver sección 4.8). En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, se deberán aplicar prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades (ver sección 4.8). En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con imatinib.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT) (ver sección 4.8).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib Sandoz. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva en hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Imatinib Sandoz se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Fototoxicidad

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 (SPF, por sus siglas en inglés).

Microangiopatía trombótica

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se asocian a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo los informes de casos individuales de imatinib (ver sección 4.8). Si en un paciente en tratamiento con imatinib aparecen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados a MAT, se debe interrumpir el tratamiento y hacer una evaluación exhaustiva de MAT, incluyendo la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti- ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 se elevan cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con imatinib.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib se deben realizar regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, tal como se recomienda en la sección 4.2.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que estén recibiendo imatinib.

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deben recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave se deben tratar con precaución. La dosis se puede reducir si no es bien tolerada (ver secciones 4.2 y 5.2).

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo a las guías terapéuticas estándar.

Población pediátrica
Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con imatinib. . En un estudio observacional de LMC en población pediátrica, se notificó una disminución estadísticamente significativa (pero de poca relevancia clínica) en las puntuaciones medias de la desviación estándar de altura después de 12 y 24 meses de tratamiento en dos pequeños subgrupos, independientes del estado de pubertad o del género. Se han observado resultados similares en un estudio observacional en población pediátrica con LLA. Se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con imatinib (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de imatinib:
Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej.: inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) pueden reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{máx}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Principios activos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de imatinib:
Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de imatinib, representa una reducción en la Cmáx, y $AUC_{(0-\infty)}$ de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos a los que imatinib puede alterar su concentración plasmática

Imatinib aumenta la Cmáx y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej.: triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deben recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en vez de derivados cumarínicos como warfarina, debido al riesgo aumentado conocido de hemorragia en combinación con el uso de imatinib (p. ej.: hemorragia).

In vitro, imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la Cmax y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol se debe considerar la supervisión clínica.

In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor Ki de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se use dosis altas de imatinib y paracetamol de forma concomitante.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra imatinib conjuntamente (ver sección 4.4). Por lo tanto, se recomienda precaución. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+ (ver sección 5.1), pero las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, p. ej.: hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada (ver sección 4.8). Por tanto, el uso de imatinib en combinación requiere una precaución especial.

Imatinib puede retrasar la eliminación del metotrexato, especialmente cuando éste se administra a dosis altas (> 500 mg/m2). Se recomienda precaución cuando se administre imatinib de forma concomitante con metotrexato.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos en los 15 días posteriores a la interrupción del tratamiento con imatinib.

Embarazo
Existen datos limitados relativos a la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase poscomercialización, se han notificado abortos espontaneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado imatinib. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el riesgo para el feto. No se debe utilizar imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo se pueden excretar en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, se ha establecido que es de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche. Considerando la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento ni en los 15 días posteriores a la interrupción del tratamiento con imatinib.

Fertilidad
En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras, aunque se vieron afectados los parámetros reproductivos (ver sección 5.3). No se han realizado estudios en pacientes tratados con imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con imatinib deberán consultar con su médico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, se debe recomendar precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del medicamento.

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3/4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas más comúnmente (≥10%) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron graves y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritos de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida y varios pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

Reacciones adversas

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 Tabla resumen de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía[1], sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	gastroenteritis, sepsis
Raras:	Infección fúngica
Frecuencia no conocida:	Reactivación del virus de la hepatitis B[11]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
Frecuencia no conocida:	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Shock anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes:	Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes:	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfoadenopatía
Raras:	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Poco frecuentes :	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras:	Hipercalemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Poco frecuentes:	Depresión, disminución de la líbido, ansiedad
Raras:	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea[2]
Frecuentes:	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
Poco frecuentes:	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
Raras:	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Frecuencia no conocida:	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes:	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras:	Catarata, glaucoma, papiloedema
Frecuencia no conocida:	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva[3], edema pulmonar
Raras:	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Frecuencia no conocida:	Pericarditis*, tamponamiento cardiaco*
Trastornos vasculares[4]	
Frecuentes:	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes:	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Raynaud
Frecuencia no conocida:	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes:	Derrame pleural[5], dolor faringolaringeo, faringitis
Raras:	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia respiratoria aguda[11]*, enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal[6]
Frecuentes:	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis
Poco frecuentes:	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal[7], eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raras:	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
Frecuencia no conocida:	Obstrucción ilíaca/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticos
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras:	Insuficiencia cardiaca[8], necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
Frecuentes:	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes:	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasis, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, paniculitis (incluido eritema nodoso)
Raras:	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP) pénfigo*
Frecuencia no conocida:	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia[9], artralgia, dolor óseo[10]
Frecuentes:	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes:	Rigidez de articulaciones y músculos, osteonecrosis*
Raras:	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Frecuencia no conocida:	Retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raras:	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes:	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes:	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de peso
Frecuentes:	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras:	Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia postcomercialización con imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
3 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.
6+7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.
8 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
9 Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.
10 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
11 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

<u>Anomalías en las pruebas de laboratorio</u>

Hematología

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN < 1,0 x 10^9/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x 10^9/l) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59-64% y 44-63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN < 0,5 x 10^9/l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x 10^9/l) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Bioquímica
Se observó un aumento severo de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de los cuales el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones. En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación y deberá administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Población adulta
1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.
1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.
6400 mg (dosis única): un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.
8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica
Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente se deberá someter a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, código ATC: L01EA01.

Mecanismo de acción
Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Efectos farmacodinámicos
Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo así como en las células leucémicas nuevas de la LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

In vivo el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGFy FCT. *In vitro*, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación *kit* activa. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la actividad quinasa del Abl.

Ensayos clínicos en leucemia mieloide crónica

La efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y supervivencia libre de progresión. Excepto en LMC en fase crónica, de diagnóstico reciente, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad o el aumento de la supervivencia.

Tres grandes ensayos fase II, internacionales, abiertos, no controlados se llevaron a cabo en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), en fase avanzada de la enfermedad, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph+ o con LCM en fase crónica en los que había fallado la terapia con interferón-alfa (IFN). Se ha realizado un gran ensayo internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado, fase III en pacientes con LCM Ph+ de diagnóstico reciente. Además, se han tratado niños en dos ensayos en fase I y un ensayo en fase II.
En todos los ensayos clínicos el 38-40% de los pacientes eran ≥ 60 años y el 10-12% de los pacientes eran ≥ 70 años.

Fase crónica, diagnóstico reciente: Este ensayo fase III en pacientes adultos comparó el tratamiento con imatinib como agente único frente a una combinación de interferón-alfa (IFN) junto con citarabina (Ara-C). Los pacientes que mostraron una ausencia de respuesta (ausencia de respuesta hematológica completa (RHC) a los 6 meses, aumento de recuento de leucocitos, ausencia de respuesta citogenética mayor (RCM) a los 24 meses), pérdida de respuesta (pérdida de RHC o RCM) o intolerancia grave al tratamiento pudieron cruzar al brazo de tratamiento alternativo. En el brazo de imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg al día. En el brazo de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis diana de IFN de 5 MUI/m^2/día subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg/m2/día subcutánea durante 10 días/mes.

Se aleatorizaron un total de 1.106 pacientes, 553 en cada brazo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los dos brazos. La mediana edad fue de 51 años (rango 18-70 años), con un 21,9% de los pacientes ≥ 60 años de edad. Hubo un 59% de hombres y un 41% de mujeres: los pacientes eran en un 89,9 % caucasianos y en un 4,7% negros. Siete años después de la inclusión del último paciente, la mediana de duración del tratamiento de primera línea fue de 82 y 8 meses en los brazos de imatinib e IFN, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento con imatinib como segunda línea fue de 64 meses

En total, en pacientes en tratamiento con imatinib en primera línea, la dosis diaria media administrada fue de 406 ± 76 mg. El objetivo de eficacia primario del estudio es la supervivencia sin progresión. Se definió progresión como cualquiera de los acontecimientos siguientes: progresión a fase acelerada o crisis blástica., muerte, pérdida de RCH o RCM, o en pacientes que no alcanzaron un RHC un aumento de leucocitos a pesar de un manejo terapéutico apropiado. Los principales objetivos secundarios son una respuesta citogenética mayor, una respuesta hematológica, una respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima) el tiempo hasta fase acelerada o crisis blástica y la supervivencia. Los datos de respuesta se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Respuesta en el ensayo en LMC de diagnóstico reciente (datos a 84 meses)

	Imatinib	**IFN+Ara-C**
(Mejores tasas de respuesta)	n=553	n=553

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Respuesta hematológica		
Tasa RHC n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% IC]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Respuesta citogenética		
Respuesta mayor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% IC]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
RC completa n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
RC parcial n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Respuesta molecular**		
Respuesta mayor a 12 meses (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Respuesta mayor a 24 meses (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Respuesta mayor a 84 meses (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* p<0,001, Test exacto de Fischer

** los porcentajes de respuesta molecular se basan en las muestras disponibles

Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas deben confirmarse tras ≥ 4 semanas): Leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos < 5% en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin afectación extramedular

Criterios de respuesta citogenéticos: completo (0% Ph+ metafases), parcial (1–35%), menor (36–65%) o mínimo (66–95%). Una respuesta mayor (0–35%) combina respuestas parciales y completas.

Criterio de respuesta molecular mayor: en sangre periférica una reducción ≥ 3 logaritmos en la cantidad de tránscritos BCR-ABL (medidos por PCR transcriptasa inversa cuantitativa a tiempo real) respecto al basal estandarizado.

Se estimaron las tasas de respuesta hematológica, respuesta citogenética mayor y respuesta citogenética completa en el tratamiento de primera línea utilizando la aproximación de Kaplan-Meier, para lo cual se censuraron las faltas de respuesta en la fecha del último examen. Utilizando esta aproximación, las tasas de respuesta acumulada estimadas para el tratamiento de primera línea con imatinib mejoraron de 12 meses de tratamiento a 84 meses de tratamiento del siguiente modo: RHC de 96,4% a 98,4% y RCC de 69,5% a 87,2%, respectivamente.

Tras 7 años de seguimiento, se observaron 93 (16,8%) acontecimientos de progresión en el brazo de imatinib: en 37 (6,7%) supuso una progresión a fase acelerada/crisis blástica, en 31 (5,6%) pérdida de RCM, en 15 (2,7%) pérdida de RHC o aumento de leucocitos, y 10 (1,8%) muertes no relacionadas con la LMC. Por otro lado, se observaron 165 (29,8%) acontecimientos en el brazo de IFN+Ara-C, de los cuales 130 aparecieron durante el tratamiento de primera línea con IFN+Ara-C.

La tasa estimada de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 84 meses fue significativamente superior en el brazo de imatinib en comparación con el brazo de IFN (92,5% frente a 85,1%, p<0,001). La tasa anual de progresión a fase acelerada o crisis blástica disminuyó con el tiempo de tratamiento y fue inferior al 1% anual en el cuarto y quinto año. La tasa estimada de supervivencia sin la enfermedad a los 84 meses fue del 81,2% en el brazo de imatinib y del 60,6% en el brazo control (p<0,001). Las tasas anuales de progresión de cualquier tipo para imatinib también disminuyeron con el tiempo.

Un total de 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes murieron en los grupos de imatinib y de IFN+Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la supervivencia global estimada es de 86,4% (83, 90) frente a 83,3% (80, 87) en los grupos aleatorizados a imatinib y a IFN+Ara-C, respectivamente (p=0,073, test de log-rank). Esta variable principal de "tiempo hasta el acontecimiento" está afectado de forma importante por la alta tasa de cruce de tratamiento de IFN+Ara-C a imatinib. El efecto del tratamiento con imatinib sobre la supervivencia en la fase crónica, en LMC de diagnóstico reciente ha sido más estudiada en un análisis retrospectivo de los datos de imatinib mencionados anteriormente con los datos primarios de otro estudio Fase III utilizando IFN+Ara-C (n=325) en una pauta idéntica. En este análisis retrospectivo, se demostró la superioridad de imatinib sobre IFN+Ara-C en la supervivencia global (p<0,001); a los 42 meses, habían muerto 47 pacientes (8,5%) con imatinib y 63 pacientes (19,4%) con IFN+Ara-C.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El grado de respuesta citogenética y respuesta molecular tuvo un efecto claro sobre los resultados a largo plazo en pacientes con imatinib. Mientras un 96% estimado de pacientes (93%) con RCC (RCP) a los 12 meses no mostraban progresión a fase acelerada/crisis blástica a los 84 meses, sólo un 81% de pacientes sin RCM a los 12 meses estaban libres de progresión a LMC avanzada a los 84 meses (p<0,001 global, p=0,25 entre RCC y RCP). Para pacientes con reducción en los tránscritos Bcr-Abl de al menos 3 logaritmos a 12 meses, la probabilidad de permanecer libre de progresión a la fase acelerada/crisis blástica fue de 99% a los 84 meses. En base a un análisis a 18 meses se hallaron unos resultados similares.

En este estudio, se permitió la escalada de dosis de 400 mg diarios a 600 mg diarios, y entonces de 600 mg diarios a 800 mg diarios. Después de 42 meses de seguimiento, 11 pacientes experimentaron una pérdida confirmada (en 4 semanas) de su respuesta citogenética. De estos 11 pacientes, 4 pacientes aumentaron la dosis hasta 800 mg diarios, 2 de los cuales obtuvieron de nuevo una respuesta citogenética (1 parcial y 1 completa, esta última también consiguió una respuesta molecular), mientras que de los 7 pacientes que no aumentaron la dosis, sólo uno obtuvo de nuevo una respuesta citogenética completa. El porcentaje de algunas reacciones adversas fue superior en los 40 pacientes en los cuales la dosis se aumentó a 800 mg diarios comparado a la población de pacientes antes del aumento de dosis (n=551). Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y aumento de transaminasas o bilirrubina. Se notificaron otras reacciones adversas con una frecuencia menor o igual.

Fase crónica, fallo del Interferón: 532 pacientes adultos fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: fallo hematológico (29%), fallo citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a dosis de ≥ 25 x 106 UI/semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0–35% metafases Ph + en médula ósea).

En este estudio el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% (confirmado en el 43%) de los pacientes (Tabla 3). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada: se incluyeron 235 pacientes adultos con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se rectificó posteriormente el protocolo para permitir una mayor dosificación y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia (es decir, aclaramiento blástico desde médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) o retorno a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. Se consiguió una respuesta hematológica confirmada en el 71,5% de los pacientes (Tabla 3). De forma importante, el 27,7% de los pacientes también consiguieron una respuesta citogenética mayor, que fue completa en el 20,4% (confirmado en el 16%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg, la estimación actual para la mediana de la incidencia de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron 22,9 y 42,5 meses, respectivamente.

Crisis mieloide blástica: se incluyeron 260 pacientes con crisis mieloide blástica. 95 (37%) habían recibido anteriormente quimioterapia para el tratamiento tanto de la fase acelerada como la crisis blástica («pacientes pretratados») mientras 165 (63%) no («pacientes no tratados»). Los primeros 37 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se rectificó posteriormente el protocolo para permitir una mayor dosificación y los restantes 223 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o vuelta a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (36% de los pacientes no tratados previamente y 22% de los pacientes previamente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33%) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (16%, p=0,0220). La mediana estimada de supervivencia de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente.

Crisis linfoide blástica: se incluyeron un número limitado de pacientes en los estudios de fase I (n=10). La tasa de respuesta hematológica fue del 70% con una duración de 2–3 meses.

Tabla 3 Respuesta en los ensayos LMC en adultos

	Estudio 0110 Datos a los 37 meses Fase crónica, fallo IFN (n=532)	Estudio 0109 Datos a los 40,5 meses Fase acelerada (n=235)	Estudio 0102 Datos a los 38 meses Crisis mieloide blástica (n=260)
	% de pacientes (IC 95%)		
Respuesta hematológica[1]	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Respuesta hematológica completa (RHC)	95%	42%	8%
Sin evidencia de leucemia (NEL)	No aplicable	12%	5%
Retorno a la fase crónica (RFC)	No aplicable	17%	18%
Respuesta citogenética mayor[2]	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Completa (Confirmada[3]) [95% IC]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Parcial	12%	7%	8%

[1]**Criterio de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas tras ≥ 4 semanas):**
RHC: Estudio 0110 [Recuento de leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos en sangre < 5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin implicación extramedular] y los estudios 0102 y 0109 [RAN ≥ 1,5 x 10^9/l, plaquetas ≥ 100 x 10^9/l, sin blastos en sangre, blastos en la médula ósea < 5% y sin enfermedad extramedular]

NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥ 1 x 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9/l (solo 0102 y 0109).

RFC: < 15% de blastos en MO y SP, < 30% blastos + promielocitos en MO y SP, < 20% basófilos en sangre periférica, sin enfermedad extramedular aparte del bazo e hígado (solo para 0102 y 0109).
MO = médula ósea, SP = sangre periférica

[2]**Criterio de respuesta citogenética:**
Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa y la parcial: completa (0% de metafases Ph +), parcial (1–35%)
[3]Respuesta citogenética completa confirmada mediante una segunda evaluación citogenética de la médula ósea realizada al menos un mes después del estudio inicial de la médula ósea.

Pacientes pediátricos: Un total de 26 pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad con LMC en fase crónica (n=11) o LMC en crisis blástica o leucemias agudas Ph+ (n=15) participaron en un ensayo de fase I de escalada de dosis. Se trataba de una población de pacientes fuertemente pretratados, ya que el 46% había recibido TMO previo y el 73% una poliquimioterapia previa. Se trató a los pacientes con dosis de imatinib de 260 mg/m^2/día (n=5), 340 mg/m^2/día (n=9), 440 mg/m^2/día (n=7) y 570 mg/m^2/día (n=5). De los 9

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes con LMC en fase crónica y datos citogenéticos disponibles, 4 (44%) y 3 (33%) alcanzaron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, para una tasa de RCM del 77%.

Un total de 51 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, no tratada y de diagnóstico reciente participaron en un ensayo de fase II de un único grupo, multicéntrico y abierto. Los pacientes fueron tratados con imatinib a dosis de 340 mg/m^2/día, sin interrupciones en ausencia de toxicidad limitada por la dosis. El tratamiento con imatinib induce una respuesta rápida en los pacientes pediátricos con LMC de diagnóstico reciente con una RHC del 78% después de 8 semanas de tratamiento. La alta proporción de RHC se acompañada del desarrollo de una respuesta citogenética completa (RCC) del 65%, que es comparable a los resultados observados en adultos. Además, se observó una respuesta citogenética parcial (RCP) del 16% para una RCM del 81%. La mayoría de pacientes que alcanzaron una RCC desarrollaron la RCC entre los meses 3 y 10 con una mediana de tiempo hasta la respuesta basada en la estimación de Kaplan-Meier de 5,6 meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene imatinib en los diferentes grupos de población pediátrica en leucemia mieloide crónica cromosoma Philadelphia positivo (translocación bcr-abl) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Ensayos clínicos en LLA Ph+

LLA Ph+ de diagnóstico reciente: En un ensayo controlado (ADE10) de imatinib frente a quimioterapia de inducción en 55 pacientes de diagnóstico reciente de 55 ó más años de edad, imatinib utilizado como agente único indujo una tasa de respuesta hematológica completa significativamente mayor que la quimioterapia (96,3% frente a 50%; p=0,0001). Cuando se administró tratamiento de rescate con imatinib a pacientes que no respondieron o con respuesta baja a la quimioterapia, se observó que 9 (81,8%) de 11 pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa. Este efecto clínico se asoció con una reducción mayor en los tránscritos bcr-abl en los pacientes tratados con imatinib que en el grupo de quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento (p=0,02). Todos los pacientes recibieron imatinib y quimioterapia de consolidación (ver Tabla 4) tras la inducción y los niveles de tránscritos bcr-abl fueron idénticos en los dos grupos a las 8 semanas. Tal como se esperaba en base al diseño del estudio, no se observó diferencia en la duración de la remisión, en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global, aunque los pacientes con respuesta molecular completa y manteniendo una enfermedad mínima residual mostraron un mejor resultado en términos de duración en la remisión (p=0,01) y supervivencia libre de enfermedad (p=0,02).

Los resultados observados en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ de diagnóstico reciente en cuatro ensayos clínicos no controlados (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) son consistentes con los resultados descritos anteriormente. Imatinib en combinación con quimioterapia de inducción (ver Tabla 4) mostró una tasa de respuesta hematológica completa del 93% (147 de 158 pacientes evaluables) y una tasa de respuesta citogenética mayor del 90% (19 de 21 pacientes evaluables). La tasa de respuesta molecular completa fue del 48% (49 de 102 pacientes evaluables). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) excedieron constantemente 1 año y fueron superiores al control histórico (DFS p<0,001; OS p<0,0001) en dos estudios (AJP01 y AUS01).

Tabla 4 Régimen de quimioterapia usado en combinación con imatinib

Estudio ADE10	
Prefase	DEX 10 mg/m^2 oral, días 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., días 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, día 1

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Inducción a la remisión	DEX 10 mg/m^2 oral, días 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., días 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 h), días 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 h) día 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., días 22-25, 29-32
Terapia de consolidación I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 h), días 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oral, días 1-20
Terapia de consolidación II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), días 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 h), días 1-5
Estudio AAU02	
Terapia de inducción (LLA Ph+ *de novo*)	Daunorubicina 30 mg/m^2 i.v., días 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosis total i.v., días 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., días 1, 8; Prednisona 60 mg/m^2 oral, días 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 oral, días 1-28; MTX 15 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22
Consolidación (LLA Ph+ de novo)	Ara-C 1.000 mg/m2 /12 h i.v.(3 h), días 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m2 i.v. días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, día 1
Estudio ADE04	
Prefase	DEX 10 mg/m^2 oral, días 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1
Terapia de inducción I	DEX 10 mg/m^2 oral, días 1-5; VCR 2 mg i.v., días 6, 13, 20; Daunorubicina 45 mg/m^2 i.v., días 6-7, 13-14
Terapia de inducción II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 h), días 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), días 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^{2}oral, días 26-46
Terapia de consolidación	DEX 10 mg/m^2 oral, días 1-5; Vindesina 3 mg/m^2 i.v., día 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 h), día 1; Etopósido 250 mg/m^2 i.v. (1 h) días 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 h, cada 12 h), día 5
Estudio AJP01	
Terapia de inducción	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 h), día 1; Daunorubicina 60 mg/m^2 i.v. (1 h), días 1-3; Vincristina 1,3 mg/m^2 i.v., días 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m^2/día oral
Terapia de consolidación	Ciclo de quimioterapia alternando altas dosis de quimioterapia con MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), día 1, y Ara-C 2 g/m^2 i.v. (cada 12 h), días 2-3, durante 4 ciclos
Mantenimiento	VCR 1,3 g/m^2 i.v., día 1; Prednisolona 60 mg/ m^2 oral, días 1-5
Estudio AUS01	
Terapia de inducción-consolidación	Régimen hiper-CVAD: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 h, cada 12 h), días 1-3; Vincristina 2 mg i.v., días 4, 11; Doxorubicina 50 mg/m^2 i.v. (24 h), día 4; DEX 40 mg/día los días 1-4 y 11-14, alternado con MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), día 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 h, cada 12 h), días 2-3 (8 ciclos en total)
Mantenimiento	VCR 2 mg i.v. mensualmente durante 13 meses;

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Prednisolona 200 mg oral, 5 días al mes durante 13 meses
Todos los regímenes de tratamiento incluyen la administración de esteroides para la profilaxis de SNC.	
Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: tenipósido; VCR: vincristina; IDA: idarubicina; i.v.: intravenoso	

Pacientes pediátricos: En el ensayo I2301 se incluyeron un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y pacientes adultos jóvenes (de 1 a 22 años de edad) con LLA Ph+ en un ensayo fase III no aleatorizado, de cohorte secuencial, multicéntrico, abierto, y se trataron con imatinib (340 mg/m^2/día) en combinación con quimioterapia intensiva tras el tratamiento de inducción. Imatinib se administró intermitentemente en las cohortes 1-5, con una duración creciente y un inicio más temprano de imatinib de cohorte en cohorte; la cohorte 1 recibió la menor intensidad y la cohorte 5 recibió la mayor intensidad de imatinib (la duración más larga en días con el tratamiento continuo diario con imatinib durante los primeros cursos de tratamiento con quimioterapia). La exposición diaria continua a imatinib de forma temprana en el curso de tratamiento en combinación con quimioterapia en la cohorte 5 – los pacientes (n=50) mejoraron la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 años comparado con los controles históricos (n=120), que recibieron la quimioterapia estándar sin imatinib (69,6% frente a 31,6% respectivamente). La SG estimada a los 4-años en la cohorte 5- pacientes fue de 83,6% comparado con 44,8% en los controles históricos. 20 pacientes de los 50 (40%) en la cohorte 5 recibieron un trasplante de células hematopoyéticas.

Tabla 5 Régimen de quimioterapia utilizado en combinación con imatinib en el estudio I2301

Bloque 1 de consolidación (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 1-5 Ifosfamida (1,8 g/m^2/día, IV): días 1-5 MESNA (360 mg/m^2/dosis q3h, x 8 dosis/día, IV): días 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 6-15 o hasta RAN > 1500 post nadir IT Metotrexato (ajustado por edad): día 1 SOLO Triple terapia IT (ajustada por edad): día 8, 15
Bloque 2 de consolidación (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m^2 durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: Días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): día 1 ARA-C (3 g/m^2/dosis q 12 h x 4, IV): días 2 y 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 4-13 o hasta RAN> 1500 post nadir
Bloque 1 de reinducción (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m^2/día, IV): días 1, 8, y 15 DAUN (45 mg/m^2/día bolus, IV): días 1 y 2 CPM (250 mg/m^2/dosis q12h x 4 dosis, IV): días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m^2, IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN > 1500 post nadir Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m^2/día, PO): días 1-7 y 15-21
Bloque 1 de intensificación (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m^2 durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: Días 2, 3, 16, y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m^2/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m^2/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): días 43, 44

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	L-ASP (6000 UI/m^2, IM): día 44
Bloque 2 de reinducción (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m^2/día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m^2/día bolus, IV): días 1 y 2 CPM (250 mg/m^2/dosis q12h x 4 dosis, iv): Días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m^2, IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN > 1500 post nadir Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m^2/día, PO): días 1-7 y 15-21
Bloque 2 de intensificación (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m^2 sobre 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: días 2, 3, 16, y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m^2/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m^2/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m^2, IM): día 44
Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclos 1-4	MTX (5 g/m^2 durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m^2/día PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/día, PO): días 8-28 Metotrexato (20 mg/m^2/semana, PO): días 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, IV): días 29-33 CPM (300 mg/m^2, IV): días 29-33 MESNA IV días 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 34-43
Mantenimiento (ciclos de 8-semanas) Ciclo 5	Irradiación craneal (Bloque 5 sólo) 12 Gy en 8 fracciones para todos los pacientes que son CNS1 y CNS2 en el diagnóstico 18 Gy en 10 fracciones para pacientes que son CNS3 en el diagnóstico VCR (1,5 mg/m^2/día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m^2/día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/día, PO): días 11-56 (Retirar 6-MP durante los 6-10 días de irradiación craneal empezando en el día 1 del Ciclo 5. Iniciar 6-MP el primer día tras completar la irradiación craneal) Metotrexato (20 mg/m^2/semana, PO): días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Mantenimiento (ciclos de 8-semanas) Ciclos 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m^2/día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/día, PO): días 1-56 Metotrexato (20 mg/m^2/semana, PO): días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos, VP-16 = etopósido, MTX = metotrexato, IV = intravenoso, SC = subcutáneo, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabina, CPM =

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ciclofosfamida, VCR = vincristina, DEX = dexametasona, DAUN = daunorubicina, 6-MP = 6-mercaptopurina, E.Coli L-ASP = L-asparaginasa, PEG-ASP = PEG asparaginasa, MESNA= 2-mercaptoetano sulfonato de sodio, iii= o hasta que el nivel de MTX es < 0,1 μM, q6h = cada 6 horas, Gy= Gray

El ensayo AIT07 fue un ensayo fase II/III aleatorizado, abierto y multicéntrico que incluyó 128 pacientes (de 1 a < 18 años) tratados con imatinib en combinación con quimioterapia. Los datos de seguridad de este ensayo parecen estar en línea con el perfil de seguridad de imatinib en pacientes con LLA Ph+.

LLA Ph+ en recaída/refractaria: Cuando se utilizó imatinib como agente único en pacientes con LLA Ph+ en recaída/refractaria se observó en los 53 de los 411 pacientes evaluables para la respuesta, una tasa de respuesta hematológica del 30% (9% completa) y una tasa de respuesta citogenética mayor del 23%. (A destacar, de los 411 pacientes, 353 se trataron en un programa de acceso ampliado sin recogida de datos de respuesta primarios). La mediana de tiempo a la progresión en la población general de los 411 pacientes con LLA Ph+ en recaída/refractaria varió de 2,6 a 3,1 meses, y la mediana de supervivencia global en los 401 pacientes evaluables varió de 4,9 a 9 meses. Los datos fueron similares cuando se re-analizaron para incluir sólo aquellos pacientes de 55 ó más años de edad.

Ensayos clínicos en SMD/SMP

La experiencia con imatinib en esta indicación es muy limitada y está basada en tasas de respuesta hematológica y citogenética. No existen ensayos clínicos controlados que demuestren un beneficio clínico o un aumento de la supervivencia. Se llevó a cabo un ensayo abierto, multicéntrico fase II (estudio B2225) para evaluar imatinib en diversas poblaciones de pacientes que sufrían enfermedades con riesgo vital asociadas con proteínas tirosina quinasa Abl, Kit o PDGFR. Este estudio incluyó a 7 pacientes con SMD/SMP que fueron tratados con 400 mg de imatinib diarios. Tres pacientes presentaron una respuesta hematológica completa (RHC) y un paciente experimentó una respuesta hematológica parcial (RHP). En el momento del análisis original, tres de los cuatro pacientes con reordenamientos del gen PDGFR detectados, desarrollaron una respuesta hematológica (2 RHC y 1 RHP). La edad de estos pacientes varió de 20 a 72 años.

Se realizó un estudio observacional (estudio L2401) para recopilar datos de seguridad y de eficacia a largo plazo en pacientes con neoplasias mieloproliferativas con reordenamiento β PDGFR y que fueron tratados con imatinib. Los 23 pacientes incluidos en este estudio recibieron imatinib a una dosis diaria media de 264 mg (rango: 100 a 400 mg) durante una media de 7,2 años (rango 0,1 a 12,7 años). Debido al carácter observacional de este estudio, se disponen de datos de la evaluación de parámetros hematológicos, citogenéticos y moleculares de 22, 9 y 17 de los 23 pacientes reclutados, respectivamente. Al asumir de forma conservadora que los pacientes sin datos eran no respondedores, se observó una RHC en 20/23 de los pacientes (87%), una RCC en 9/23 de los pacientes (39,1%), y una RM en 11/23 de los pacientes (47,8%), respectivamente. Cuando la tasa de respuesta se calculó a partir de pacientes con al menos una evaluación válida, la tasa de respuesta para RHC, RCC y RM fue de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) y 11/17 (64,7%), respectivamente.

Además se notificaron unos 24 pacientes adicionales con SMD/SMP en 13 publicaciones. De ellos, 21 pacientes se trataron con 400 mg de imatinib diarios, mientras los otros 3 pacientes recibieron dosis más bajas. En once pacientes se detectaron reordenamientos del gen PDGFR, 9 de los cuales alcanzaron una RHC y 1 una RHP. La edad de estos pacientes varió de 2 a 79 años. En una publicación reciente con una actualización de la información de 6 de estos 11 pacientes reveló que todos estos pacientes permanecía en remisión citogenética (rango 32-38 meses). La misma publicación aportó datos de seguimiento a largo plazo de 12 pacientes con SMD/SMP con reordenamientos del gen PDGFR (5 pacientes del estudio B2225). Estos pacientes recibieron imatinib durante una mediana de 47 meses (rango 24 días – 60 meses). En 6 de estos pacientes el seguimiento actual supera los 4 años. Once pacientes alcanzaron una RHC rápida; diez mostraron una resolución completa de las anormalidades citogenéticas y una disminución o desaparición de los tránscritos de fusión medidos por RT-PCR. Las respuestas hematológicas y citogenéticas se han mantenido durante una mediana de 49 meses (rango 19-60) y 47 meses (rango 16-59), respectivamente. La supervivencia global es de 65 meses desde el diagnóstico (rango 25-234). La administración de imatinib a pacientes sin la traslocación genética normalmente no supone una mejoría.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SMD/SMP. En 4 publicaciones se notificaron cinco (5) pacientes con SMD/SMP asociado con reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre 3 meses y 4 años y se administró imatinib a dosis de 50 mg diarios o dosis de 92,5 a 340 mg/ m^2 diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta hematológica completa, respuesta citogenética y/o respuesta clínica.

Ensayos clínicos en SHE/LEC

Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, multicéntrico, fase II (estudio B2225) para evaluar imatinib en diversas poblaciones de pacientes que sufrían enfermedades con riesgo vital asociadas con proteínas tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. En este estudio, 14 pacientes con SHE/LEC fueron tratados con 100 mg a 1.000 mg de imatinib diarios. Unos 162 pacientes adicionales con SHE/LEC, notificados en 35 casos publicados y series de casos recibieron imatinib a dosis de 75 mg a 800 mg diarios. Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de la población total de 176 pacientes. En 61 de estos 117 pacientes se identificaron quinasas de fusión FIP1L1-PDGFRα. En otros 3 informes publicados, se hallaron cuatro pacientes adicionales con SHE con FIP1L1-PDGFRα positivo. Los 65 pacientes positivos para la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα alcanzaron una RHC mantenida durante meses (rango de 1+ a 44+ meses censurados en el momento del informe). Tal como se recoge en una publicación reciente 21 de estos 65 pacientes también alcanzaron la remisión molecular completa con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango 13-67 meses). La edad de estos pacientes varió de 25 a 72 años. Además, se notificaron mejoras en la sintomatología y en otras alteraciones en la función de órganos por parte de los investigadores en los informes de los casos. Se observaron mejoras en los sistemas orgánicos cardíaco, nervioso, piel/tejido subcutáneo, respiratorio/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tejido conectivo/vascular, y gastrointestinal.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SHE/LEC. En 3 publicaciones se notificaron tres (3) pacientes con SHE/LEC asociado con reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre 2 y 16 años y se administró imatinib a dosis de 300 mg/m^2 diarios o dosis de 200 a 400 mg diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa y/o respuesta molecular completa.

Ensayos clínicos en GIST no resecable y/o metastásico

Se realizó un ensayo multinacional de fase II, abierto, aleatorizado, no controlado, en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) maligno no resecable o metastásico. En este ensayo se reclutaron 147 pacientes, los cuales se aleatorizaron para recibir 400 mg ó 600 mg por vía oral una vez al día durante un máximo de 36 meses. Estos pacientes tenían edades comprendidas entre los 18 y 83 años y un diagnóstico patológico de GIST maligno Kit-positivo no resecable y/o metastásico. Sistemáticamente se realizaron pruebas inmunohistoquímicas con el anticuerpo Kit (A-4502, antisuero policlonal de conejo, 1:100, DAKO Corporation, Carpinteria, CA) según el análisis mediante un método de complejo avidina-biotina-peroxidasa después de recuperar el antígeno.

La evidencia principal de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva. Se requerían tumores medibles en al menos un lugar de la enfermedad y una evaluación de la respuesta en base a los criterios del Southwestern Oncology Group (SWOG). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 Mejor respuesta tumoral en el ensayo STIB2222 (GIST)

	Todas las dosis (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74)
Mejor respuesta	n (%)
Respuesta completa	1 (0,7)
Respuesta parcial	98 (66,7)
Enfermedad estable	23 (15,6)
Enfermedad progresiva	18 (12,2)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No evaluable	5 (3,4)
Desconocido	2 (1,4)

No hubo diferencias en las tasas de respuesta entre los dos grupos de dosis. Un número significativo de pacientes que presentaba estabilidad de la enfermedad en el momento del análisis intermedio alcanzaron una respuesta parcial con el tratamiento más prolongado (mediana de seguimiento 31 meses). La mediana de tiempo de respuesta fue de 13 semanas (IC 95% 12–23). La mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento en respondedores fue de 122 semanas (IC 95% 106–147), mientras que en la población general del estudio fue de 84 semanas (IC 95% 71–109). La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado. La estimación de Kaplan-Meier para supervivencia después de 36 meses de seguimiento es del 68%.

En dos ensayos clínicos (estudio B2222 y un estudio intergrupos S0033) la dosis diaria de imatinib se escaló hasta 800 mg en pacientes con progresión a dosis diarias inferiores de 400 mg ó 600 mg. La dosis diaria se escaló hasta 800 mg en un total de 103 pacientes; 6 pacientes alcanzaron una respuesta parcial y 21 una estabilización de su enfermedad después del escalado de la dosis para un beneficio clínico global de 26%. De los datos de seguridad disponibles, no parece que el escalado de dosis hasta 800 mg diarios en pacientes con progresión a dosis inferiores de 400 mg ó 600 mg afecte el perfil de seguridad de imatinib.

Ensayos clínicos en adyuvancia de GIST

En la terapia adyuvante, imatinib se investigó en un estudio multicéntrico, doble ciego, a largo plazo, controlado con placebo, fase III (Z9001) incluyendo 773 pacientes. La edad de los pacientes varió de 18 a 91 años. Se incluyeron pacientes que tenían un diagnóstico histológico de GIST primario con expresión de la proteína Kit por inmunohistoquímica y un tamaño de tumor ≥ 3 cm como dimensión máxima, con una resección completa del GIST primario dentro de los 14-70 días previos al registro. Después de la resección del GIST primario, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente a uno de los dos brazos de tratamiento: imatinib a 400 mg/día o placebo durante un año.

La variable primaria del estudio fue supervivencia libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia o muerte por cualquier causa.

Imatinib prolongó significativamente la SLR, con un 75% de los pacientes libres de recurrencia a los 38 meses en el grupo de imatinib frente a 20 meses en el grupo de placebo (IC 95%, [30 – no estimable]; [14 – no estimable], respectivamente); (cociente de riesgo = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). A un año la SLR fue significativamente mejor para imatinib (97,7%) que para placebo (82,3%), (p<0,0001). El riesgo de recurrencia quedó reducido, por tanto, en aproximadamente un 89% comparado con placebo (cociente de riesgo = 0,113 [0,049-0,264].

Se evaluó de forma retrospectiva el riesgo de recurrencia en pacientes tras la resección del tumor primario de GIST, en base a los siguientes factores pronósticos: tamaño del tumor, índice mitótico y localización del tumor. De la población de 713 pacientes de intención de tratar (ITT), se obtuvieron datos de índice mitótico de 556 pacientes. En la Tabla 7 se muestran los resultados del análisis por subgrupos según la clasificación de riesgo del Instituto Nacional de Salud «National Institutes of Health» (NIH) y del «Armed Forces Institute of Pathology» (AFIP) de Estados Unidos. No se ha observado beneficio en los grupos de riesgo bajo y muy bajo. No se ha observado beneficio en la supervivencia global.

Tabla 7 Resumen del análisis de SLR del ensayo Z9001 según las clasificaciones de riesgo de NIH y AFIP

Crite-rio de riesgo	**Nivel de riesgo**	**% de pacien-tes**	**Nºde acontecimientos / Nº de pacientes**	**Cociente de riesgo global (IC 95%)***	**Tasas de SLR (%)**	
					12 meses	**24 meses**
			Imatinib vs placebo		**Imatinib vs placebo**	**Imatinib vs placebo**
NIH	Bajo	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermedio	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Alto	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Muy bajo	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Bajo	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Moderado	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Alto	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Periodo de seguimiento completo; NE – No estimable

Un segundo ensayo multicéntrico, abierto, de fase III (SSG XVIII/AIO) comparó el tratamiento con 400 mg/día de imatinib durante 12 meses frente a 36 meses de tratamiento en pacientes después de la resección quirúrgica del GIST y uno de los siguientes: diámetro del tumor > 5 cm y recuento mitótico > 5/50 campos de gran aumento (HPF); o diámetro del tumor > 10 cm y cualquier recuento mitótico o tumor de cualquier tamaño con recuento mitótico > 10/50 HPF o tumores rotos en la cavidad peritoneal. Un total de 397 pacientes dieron su consentimiento y fueron aleatorizados en el estudio (199 pacientes en el brazo de 12 meses y 198 pacientes en el brazo de 36 meses), la mediana de edad fue de 61 años (intervalo 22 a 84 años). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 54 meses (desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de corte), con un total de 83 meses entre el primer paciente aleatorizado y la fecha de corte.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia o muerte por cualquier causa.

El tratamiento con imatinib durante treinta y seis (36) meses prolongó significativamente la SLR comparado con el tratamiento con imatinib durante 12 meses (con un cociente de riesgo global (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], p<0,0001) (Tabla 8, Figura 1).

Además, el tratamiento con imatinib durante treinta y seis (36) meses prolongó significativamente la supervivencia global (SG) comparado con 12 meses de tratamiento con imatinib (HR = 0,45 [0,22 ; 0,89], p=0,0187) (Tabla 8, Figura 2).

Una duración más larga del tratamiento (> 36 meses) puede retrasar la aparición de más recurrencias, aunque se desconoce el impacto de este dato sobre la supervivencia global.

El número total de muertes fue de 25 para el brazo de 12 meses de tratamiento y de 12 para el brazo de 36 meses de tratamiento.

El tratamiento durante 36 meses con imatinib fue superior al tratamiento durante 12 meses en el análisis ITT, es decir incluyendo la población completa del estudio. En un análisis previsto de subgrupos por tipo de mutación, el HR para la SLR durante 36 meses de tratamiento para pacientes con mutaciones del exon 11 fue de 0,35 [IC 95%: 0,22; 0,56]. No se pueden extraer conclusiones para otros subgrupos de mutaciones menos frecuentes debido al bajo número de eventos observados.

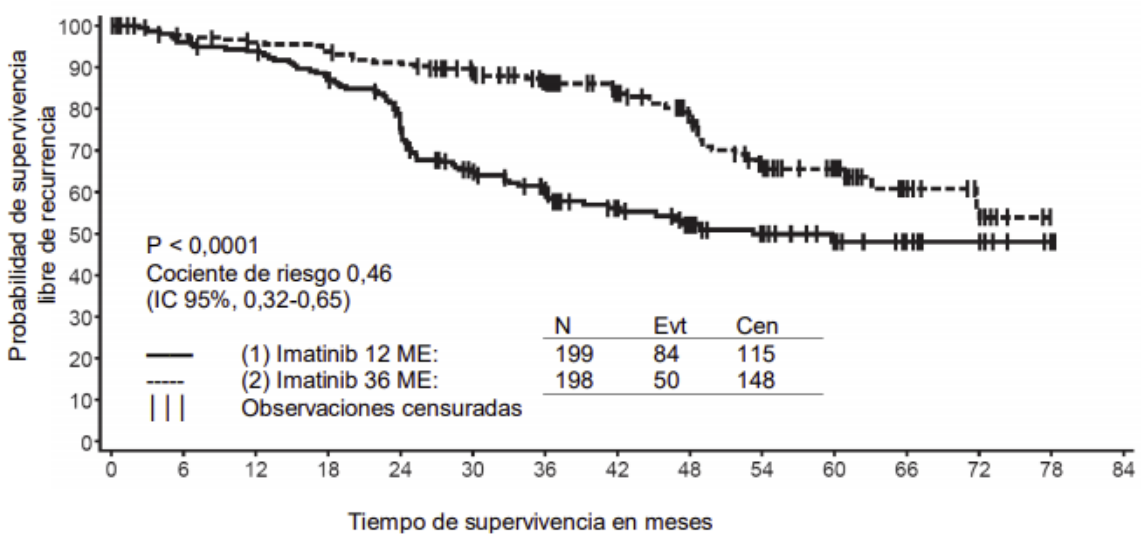
Tabla 8 Tratamiento con imatinib durante 12 meses y durante 36 meses (Ensayo SSGXVIII/AIO)

	Brazo de 12 meses de tratamiento	**Brazo de 36 meses de tratamiento**
SLR	**%(IC)**	**%(IC)**
12 meses	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 meses	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 meses	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 meses	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 meses	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Supervivencia		
36 meses	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

48 meses	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 meses	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

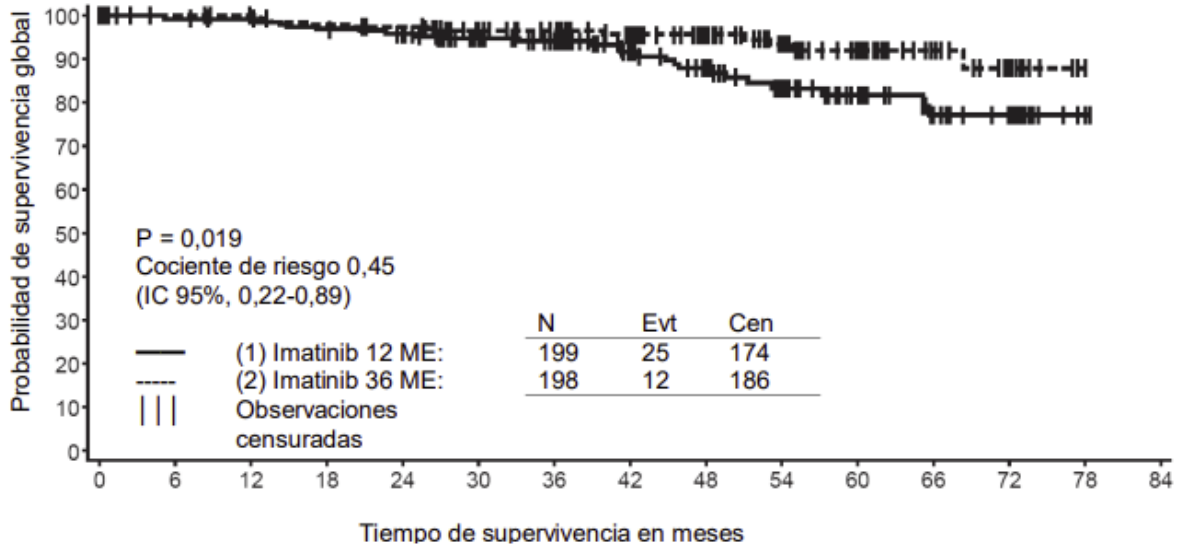
Figura 1 Estimación de Kaplan-Meier de la variable primaria de supervivencia libre de recurrencia (problación ITT)



A riesgo: Eventos

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50

Figura 2 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población ITT)



A riesgo : Eventos

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con GIST c-Kit positivo. En 7 publicaciones se notificaron diecisiete (17) pacientes con GIST (con o sin mutaciones Kit y PDGFR). La edad de estos pacientes osciló entre 8 y 18 años y se administró imatinib tanto en la indicación adyuvante como en la metastásica a dosis entre 300 y 800 mg diarios. En la mayoría de pacientes pediátricos tratados para GIST

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

faltaban datos para confirmar las mutaciones c-kit y PDGFR lo que puede suponer resultados clínicos mezclados.

Ensayos clínicos en DFSP

Se realizó un ensayo clínico (estudio B2225) multicéntrico, abierto, de fase II incluyendo 12 pacientes con DFSP tratados con 800 mg diarios de imatinib. Las edades de los pacientes con DFSP variaron de 23 a 75 años; el DFSP era metastásico, localmente recurrente tras una cirugía resectiva inicial y no se consideró de elección para otra cirugía resectiva en el momento de entrar en el estudio. La evidencia primaria de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetivas. De los 12 pacientes incluidos, 9 respondieron, uno completamente y 8 parcialmente. Tres de los respondedores parciales quedaron libres de enfermedad después de someterse a cirugía. La mediana de duración del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, con una duración máxima de 24,3 meses. Se notificó la existencia de otros 6 pacientes con DFSP tratados con imatinib en 5 casos publicados, con edades comprendidas entre 18 meses y 49 años. Los pacientes adultos notificados, extraídos de la literatura publicada fueron tratados con 400 mg (4 casos) ó 800 mg (1 caso) de imatinib diarios. Cinco (5) pacientes respondieron, 3 completamente y 2 parcialmente. La mediana de duración del tratamiento en la literatura publicada varió entre 4 semanas y más de 20 meses. En casi todos los respondedores al tratamiento con imatinib, se presentó la t(17:22) [(q22:q13)], o su gen.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con DFSP. En 3 publicaciones se notificaron cinco (5) pacientes con DFSP y reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre recién nacidos y 14 años y se administró imatinib a dosis de 50 mg diarios o dosis entre 400 y 520 mg/m^2 diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta parcial y/o completa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de imatinib

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para imatinib es el 98%. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las AUC de los niveles plasmáticos de imatinib después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en $C_{máx}$ y prolongación de $t_{máx}$ de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) comparado con condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del medicamento.

Distribución

En base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácido-glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

Biotransformación

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto inicial. La AUC plasmática para el metabolito fue de sólo el 16% de la AUC de imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es similar a la del compuesto inicial.

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante ($AUC_{(0-48h)}$). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (IC_{50} 50 μM) y fluconazol (IC_{50} 118 μM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

In vitro imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 μmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2–4 μmol/l, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los medicamentos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 (K_i = 34,7 μM). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-flulorouracilo o paclitaxel e imatinib

Eliminación

En base a la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado en el C^{14}, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25–1.000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5–2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día.

Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

Farmacocinética de la población

En base al análisis farmacocinético de la población en pacientes con LMC, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes > 65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso en el aclaramiento de imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente que pese 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de imatinib.

Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños de 260 y 340 mg/m²/día alcanzó una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la $AUC_{(0-24)}$ en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m²/día reveló una acumulación de 1,7 veces del medicamento tras la dosificación repetida una vez al día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+, u otras alteraciones hematológicas tratadas con imatinib), el aclaramiento de imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de imatinib. El análisis confirmó que la exposición de imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m^2 una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m^2 una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Los pacientes con alteración de la función renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, correspondiendo a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente imatinib. El aclaramiento del medicamento libre de imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para imatinib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

El hígado fue un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados en las transaminasas y leves descensos en el colesterol, triglicéridos y niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática severa en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de los enzimas hepáticos, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar.

Se observó toxicidad renal con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular en monos tratados durante 2 semanas. En varios de estos animales se observaron aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina. En un estudio de 13 semanas en ratas, a dosis > 6 mg/kg se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. En el tratamiento crónico con imatinib se observó un aumento de la tasa de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) a la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg en base a la superficie corporal). En estos animales el tratamiento produjo un empeoramiento de infecciones maláricas normalmente suprimidas.

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (test de Ames), en un ensayo de células de mamífero in vitro (linfoma de ratón) y en una prueba *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero in vitro (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, se produjo una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de esperma móvil a la dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal). Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg. En perros, a dosis orales > 30 mg/kg también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis. Cuando se administraron dosis a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales post-implantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F1 no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F1 fue 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio de toxicología del desarrollo en ratas jóvenes (día 10 a 70 postparto) respecto a los órganos diana ya conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y la separación prepucial a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m^2. Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m^2.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a las que se administró imatinib a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día se observó una reducción de la longevidad estadísticamente significativa en machos a 60 mg/kg/día y en hembras a ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, la glándula del prepucio y del clítoris, el intestino delgado, las glándulas paratiroideas, glándulas adrenales y el estómago no glandular.

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 ó 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m^2/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroideas, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 1,7 ó 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día ó 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m^2/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

Lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores fueron el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardiaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardiaca en algunos animales.

El principio activo imatinib demuestra un riesgo ambiental para los organismos presentes en el sedimento.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 4000
Talco
Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en blísteres PVC/aluminio o blísteres PVC/PE/PVDC/aluminio, insertados en un envase de cartón.

Tamaños de envases:
Blíster de PVC/Aluminio.
Blíster PVC/PE/PVDC/Aluminio
20, 30, 50, 60, 80, 90 o 120 comprimidos recubiertos con película.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Imatinib Sandoz 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG Nº de registro: 80.783

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS