FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib Sala 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

Comprimido de 100 mg: marrón, redondo (9 mm), comprimido biconvexo, ranurado en una cara y troquelados en el otro lado con "I9AB 100".

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imatinib está indicado en el tratamiento de

- 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.
- 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 con LMC Ph + en 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 dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

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. La experiencia con Imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección 5.1). No existen ensayos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible un comprimido de 400 mg (no 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 deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse 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 deberá 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. Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología

Posología para LMC en pacientes adultos en crisis blástica
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 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes con crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: 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 deberá basarse 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 puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 puede administrarse 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 fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

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

Ajuste de dosis para las reacciones adversas
Reacciones adversas no hematológicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad 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 debería interrumpirse 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 puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse 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 severas, 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).
SMD/SMP (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). 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.
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). 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m^2.
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 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 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 < 1,0 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 600 mg. 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imanitib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP 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 puede reducirse 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: Los 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 puede reducirse en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse 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 personas 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administra Imatinib con otros medicamentos existe un potencial de interacciones entre fármacos. 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, pimocida, 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 fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse 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 tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina (ver sección 4.5). En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de 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) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Debe tenerse 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. Deberá monitorizarse 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 severa 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 lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular.
Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse 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 aquéllos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca
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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 corticosteroides 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 deberá 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 deberá 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 deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

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, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados
para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con Imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente signficativa 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. 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 para 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 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).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin 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 glicoproteina alfa-ácida (GAA), una proteina de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población pediátrica

Se han recogido casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib sobre el crecimiento de los niños. Por lo tanto, 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) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la Cmáx 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). Deberá tenerse 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes con gliomas malignos tratados con Imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos. Deberá evitarse 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 fármacos 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 deberán 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 deberá considerarse 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, deberá tenerse 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 regimenes 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
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.

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. 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 debe utilizarse 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 pueden excretarse 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 que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras (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, debe recomendarse 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 fármaco 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 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 fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 podrían 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 severos 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. Diversos 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 presentadas en la Tabla 1 están basados los principales estudios de registro.

Tabla 1 Reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía[1],

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras:	Infección fúngica
Frecuencia no conocida:	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
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
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
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
Trastornos vasculares[4]	
Frecuentes:	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes:	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes:	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes:	Derrame pleural[5], dolor faringolaringeo, faringitis
Raras:	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal6
Frecuentes:	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la 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
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticos
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras:	Insuficiencia hepática[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
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)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo[9]
Frecuentes:	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes:	Rigidez de articulaciones y músculos
Raras:	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
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	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy frecuentes:	Aumento de peso
Frecuentes:	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras:	Aumento de amilasa sérica

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. El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

* 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.

Table 2 Reacciones adversas de los informes posteriores de comercialización.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuencia no conocida:	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Shock anafiláctico*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida:	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida:	Hemorragia vítrea
Trastornos cardiacos	
Frecuencia no conocida:	Pericarditis, tamponamiento cardiaco
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida:	Trombosis/embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia respiratoria aguda[1], enfermedad pulmonar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	
Frecuencia no conocida:	Obstrucción ilíaca/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida:	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Frecuencia no conocida:	queratosis liquenoide, liquen plano
Frecuencia no conocida:	necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida:	erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida:	Necrosis avascular/necrosis de cadera
Frecuencia no conocida:	retraso en el crecimiento en niños

1 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología

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%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:
Reactivación de la hepatitis B
Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

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:

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 deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteína tirosina quinasa, código ATC: L01XE01.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteina Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteinas o la producción 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.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en LMC:
La efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y supervivencia libre de progresión. 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.

Un gran ensayo fase II, internacional, abierto, no controlado se llevó a cabo en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) en fase de crisis blástica de la enfermedad. Además, se han tratado niños en dos ensayos fase I (en pacientes con LMC Ph + o leucemia aguda) y un ensayo fase II.

En los ensayos clínicos el 38% de los pacientes eran ≥60 años y el 12% de los pacientes eran ≥ 70 años.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia (es decir, eliminación de los blastocitos de la médula ósea y la sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) 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 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 0102 Datos a los 38 meses Crisis mieloide blástica (n=260)
	% de pacientes ($IC_{95\%}$)
Respuesta hematológica[1] Respuesta hematológica completa (RHC) Sin evidencia de leucemia (NEL) Retorno a la fase crónica (RFC)	31% (25,2–36,8) 8% 5% 18%
Respuesta citogenética mayor[2] Completa (Confirmada[3]) [95% IC] Parcial	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%

[1] **Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas a confirmar después de ≥ 4 semanas):**
CDH: Estudio 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, plaquetas ≥ 100 x 10^9 / l, no hay explosiones de sangre, BM explosiones <5% y sin enfermedad extramedular]
NEL mismos criterios que para la Comisión de Derechos Humanos, pero ANC ≥ 1 x 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9 / l (0102)
RTC <15% de blastos BM y PB, <30% de blastos + promielocitos en BM y PB, <20% basófilos en PB, sin enfermedad extramedular aparte de bazo y el hígado (0102).
BM = médula ósea, PB = sangre periférica
[2] **Criterios de respuesta citogenéticos:**
Una respuesta importante combina ambas respuestas completas y parciales: completa (0% metafases Ph +), parcial (1-35%)
[3] respuesta citogenética completa confirmada por una segunda evaluación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

citogenética de la médula ósea realizada al menos un mes después de que el 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/m2/día (n=7) y 570 mg/m^2/día (n=5). De los 9 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 brazo, multicéntrico y abierto. Los pacientes fueron tratados con imatinib a dosis de 340 mg/m2/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 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).

<u>Ensayos clínicos en LLA Ph+</u>

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 brazo 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 brazos 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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/m^2/12 h i.v.(3 h), días 1-4; mitoxantrona 10 mg/m^2 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;

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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; prednisolona 200 mg oral, 5 días al mes durante 13 meses
Todos los regimenes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m2, 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/m2 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
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 and 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 durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m2 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)	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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ciclos 1–4	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 = 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 proteinas 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. 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.

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/m2 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 anormalidades 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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. El paciente pediátrico recibió 400 mg/m^2/día, posteriormente aumentó a 520 mg/m^2/día. 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/m2 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 del 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 Cmáx y prolongación de tmáx 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 fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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-ácidoglicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

Metabolismo o 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 del 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.

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, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (IC50 50 μM) y fluconazol (IC50 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 fármacos 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 C14, 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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el t1/2 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(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/m^2/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/m^2/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

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 fármaco 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m2/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/m2/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina (E460)
Crospovidona
Hipromelosa (E464)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:
Polivinil alcoholico (E1203)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Talco (E553b)
Dioxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

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

Blíster de PVC/alu.
Blíster de PVC/PE/PVDC/ alu.

Envases conteniendo 20, 30, 60, 90, 100, 120 o 180 comprimidos recubiertos con película.

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

Laboratorio Reig Jofré, S.A.
C/ Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2019.

La información detallada de este medicamento está disponible en la web de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): http://www.aemps.gob.es/.

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios