FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de imatinib (como imatinib mesilato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ovalado, de color amarillo muy oscuro a naranja-pardo, con una longitud de 21,6 mm y una anchura de 10,6 mm (±5%), con una línea de rotura grabada en una cara y "400" en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imatinib Mylan está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y 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 adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-α, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFRα.

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

Imatinib está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son aptos 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 y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con DFSP. La experiencia con imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección 5.1). Salvo en LMC de diagnóstico reciente en fase cronica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

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

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 distintas de 400 mg y 800 mg (véase las recomendaciones de dosis a continuación), está disponible un comprimido divisible de 100 mg.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Las dosis de 400 mg o 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 recubiertos con película, se pueden diluir en un vaso de agua sin gas o de zumo de manzana. Se debe colocar el número necesario de comprimidos en el volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y remover con una cuchara. La suspensión se debe administrar inmediatamente después de la total desintegración del comprimido o comprimidos.

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

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

La dosis recomendada de Imatinib Mylan 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 hepatoesplenomegalia.

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

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg o 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas graves y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente tras la escalada de dosis.

Posología para LMC en pacientes pediátricos
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 fase avanzada (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 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 al día a 570 mg/m^2 al día (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de 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 monitorizados estrechamente tras la escalada de dosis.

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

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con Imatinib Mylan 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/m2). Se recomienda la dosis de 340 mg/m2 diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP
La dosis recomendada de Imatinib Mylan 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 Mylan 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 Mylan para pacientes adultos con SHE/LEC es de 100 mg/día.

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 Mylan para pacientes adultos con DFSP es de 800 mg/día.

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

Si se producen aumentos en la bilirrubina >3 x límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas >5 x LSNI, Imatinib Mylan debe interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a <1,5 x LSNI y los niveles de transaminasas a <2,5 x LSNI. El tratamiento con Imatinib

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

Mylan puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m^2/día.

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

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN <1,0 × 10^9/l y/o plaquetas <50 × 10^9/l	1. Interrumpir Imatinib Mylan hasta que RAN ≥1,5 × 10^9/l y plaquetas ≥75 × 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib Mylan a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica, SMD/SMP y (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN <1,0 × 10^9/l y/o plaquetas <50 × 10^9/l	1. Interrumpir Imatinib Mylan hasta que RAN ≥1,5 × 10^9/l y plaquetas ≥75 × 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib Mylan a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. En caso de recurrencia de RAN <1,0 x 10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib Mylan a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (a dosis de 340 mg/m^2)	RAN <1,0 × 10^9/l y/o plaquetas <50 × 10^9/l	1. Interrumpir Imatinib Mylan hasta que RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib Mylan 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 Mylan a la dosis reducida de 260 mg/m^2.
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	[a]RAN <0,5 × 10^9/l y/o plaquetas <10 × 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 Mylan 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 Mylan hasta que RAN ≥1 x 10^9/l y plaquetas ≥20 x 10^9/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica en fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m^2)	[a]RAN <0,5 × 10^9/l y/o plaquetas <10 × 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 Mylan 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 Mylan 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 dosis de 800 mg)	RAN <1,0 × 10^9/l y/o plaquetas <50 × 10^9/l	1. Interrumpir Imatinib Mylan hasta que RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib Mylan a 600 mg. 3. En caso de recurrencia de RAN <1,0 x 10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib Mylan a la dosis reducida de 400 mg.
RAN = Recuento absoluto de neutrófilos		
[a] que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

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

Poblaciones especiales
Uso pediátrico: No hay experiencia en niños menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad con LMC (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 imatinib en 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 deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Clasificación de la alteración hepática:

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

LSN = límite superior normal
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 si no es 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.

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, pimozida, tacrolimus, sirolimús, 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

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

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 monitorizarse estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (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 las enzimas hepáticas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

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 grave de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente un 2,5% de los pacientes con LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Debe estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso y, si se considera necesario, deben adoptarse medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con alteración cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca
Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas indicativos de insuficiencia cardíaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

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

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con niveles altos de eosinofilia. Se debe considerar, por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con niveles altos de eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno es anormal, al inicio del tratamiento debe considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (1–2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Microangiopatía trombótica
Los inhibidores de tirosina kinasa BRC-ABL (TKIs) han sido asociados con microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo casos individuales notificados de Imatinib Mylan (ver sección 4.8). Si se dan indicios analíticos o clínicos asociados a MAT en pacientes tratados con Imatinib Mylan, discontinuar el tratamiento y llevar a cabo una exaustiva evaluación de MAT, incluyendo determinación de la actividad ADAMTS13 y de anticuerpos anti-ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 están elevados, junto a una baja actividad ADAMTS13, el tratamiento con Imatinib Mylan no deberá ser reanudado.

Hemorragia digestiva
Se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes con LMC, LLA y otras

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

enfermedades (ver sección 4.8). En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Imatinib Mylan.

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

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

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib Mylan. 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 Mylan se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Fototoxicidad
Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y protector solar con factor de protección alto (SPF, por sus siglas en inglés).

Pruebas analíticas
Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente hemogramas completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la incidencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando y fueron más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. 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 monitorizada regularmente en pacientes que estén recibiendo imatinib.

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

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado a un deterioro clínicamente significativo de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con imatinib y tiene que controlarse estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe prescribir un manejo y tratamiento adecuados, de acuerdo con las pautas terapéuticas estándar.

Población pediátrica
Se han recogido casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib sobre el crecimiento de los

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

niños. Por lo tanto, se recomienda una estrecha monitorización del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con Imatinib Mylan (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, 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 $C_{máx}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). 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) pueden 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, ocasionó una reducción en la $C_{máx}$, y el $AUC_{(0-\infty)}$ de al menos el 54% y el 74% en comparación con los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAIE) como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con FAIE. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por imatinib
Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y el 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, sirolimús, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolobenzodiazepinas, antagonistas del calcio dihidropiridínicos, 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 mayor riesgo de hemorragia en combinación con el uso de imatinib (p. ej. hemorragia).

In vitro, imatinib inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Imatinib 400 mg dos veces al día tuvo un efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la $C_{máx}$ 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 monitorización clínica.

In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K_i de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de imatinib 400 mg y paracetamol 1.000 mg. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se usen dosis altas de imatinib y paracetamol de forma concomitante.

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

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 farmacológicas entre imatinib y regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, es decir, hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa podría estar asociado con un aumento de la hepatotoxicidad (ver sección 4.8). Por tanto, el uso de imatinib en combinación requiere una precaución especial.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Embarazo
Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase pos comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontaneos y anormalidades congénitas en mujeres que habían tomado imatinib. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el posible riesgo para el feto. No debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que sea 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 materna. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden pasar a la leche materna. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, se ha establecido en 0,5 para imatinib y en 0,9 para el metabolito, lo que sugiere 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 para el lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho.

Fertilidad
En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas macho y hembra (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 deben consultar a 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 experimentar 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 múltiples afecciones que dificultan la evaluación de la 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

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

acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón.

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con mayor frecuencia (≥10%) fueron náuseas leves, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, y se describieron principalmente como edemas periorbitarios o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron graves y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib.

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

Diversas reacciones adversas, tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Habitualmente, estas reacciones pueden ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con imatinib y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte apropiadas. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida y varios pacientes con crisis blástica murieron con antecedentes complejos de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron resultados 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 frecuencia 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Herpes zóster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía[1], sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raros:	Infección fúngica
Frecuencia no conocida:	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raros:	Síndrome de lisis tumoral
Frecuencia no conocida	Hemorragia/necrosis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes:	Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes:	Trombocitemia, linfopenia, mielosupresión, eosinofilia, linfadenopatía
Raros:	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Choque anafiláctico*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia

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

Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raros:	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Poco frecuentes:	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
Raros:	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia
Poco frecuentes:	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
Raros:	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Frecuencia no conocida	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, sequedad ocular, visión borrosa
Poco frecuentes:	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia conjuntival, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raros:	Catarata, glaucoma, papiledema
Frecuencia no conocida	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva[2], edema pulmonar
Raros:	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Frecuencia no conocida	Pericarditis*, taponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares[4]	
Frecuentes:	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes:	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Frecuencia no conocida	Trombosis/embolia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes:	Derrame pleural[4], dolor faringolaríngeo, faringitis
Raros:	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria aguda[7]*, enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
Frecuentes:	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
Poco frecuentes:	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raros:	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
Frecuencia no conocida	Íleo/obstrucción intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia

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

Raros:	Insuficiencia hepática[5], necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbitario, 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 desarrollar hematomas, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones vesiculares
Raros:	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), coloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrólisis epidérmica tóxica*, erupción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo[7]
Frecuentes:	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes:	Rigidez articular y muscular
Raros:	Debilidad muscular, artritis, rabdomiólisis/miopatía
Frecuencia no conocida	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso del crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raros:	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 torácico, malestar
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de peso
Frecuentes:	Disminución de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatina fosfocinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raros:	Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente durante la experiencia postcomercialización con imatinib. Incluyen casos espontáneos notificados así como reacciones adversas graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada.

2 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

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

3 Los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
4 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB) que en pacientes con LMC crónica.
5 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
6 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC.
7 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes grave.

Anomalías analíticas

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, y se ha sugerido que la frecuencia es mayor a dosis elevadas ≥750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la incidencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, siendo la frecuencia de neutropenias (RAN <1,0 x 10^9/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas <50 x 10^9/l) de grado 3 o 4 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 < 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. Habitualmente, estos acontecimientos pueden ser tratados con una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En población pediátrica con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

Bioquímica

Se observó un aumento grave de las transaminasas (<5%) o de la bilirrubina (<1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de la 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 anomalías en las pruebas analíticas hepáticas. Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos el desenlace fue mortal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis altas.

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 la dosis terapéutica recomendada. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones. En caso de sobredosis el paciente deberá permanecer bajo observación y deberá administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Por lo general, el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

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

Población adulta
1.200 a 1.600 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.
1.800 a 3.200 mg (hasta 3.200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.
6.400 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 y aumento de transaminasas.
8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

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

En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; inhibidor de la proteína tirosina quinasa, código ATC: L01XE01

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 (TK) Bcr-Abl, así como varios receptores TK: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el protoncogén c-Kit, los receptores con dominio discoidina (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-α y PDGFR-β). Imatinib también puede inhibir los acontecimientos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Efectos farmacodinámicos
Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina quinasa *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 en monoterapia en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGF-R y factor de célula madre (SCF), c-Kit, e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y SCF. En la patogenia del SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción 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.

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

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

Se han realizado tres grandes estudios internacionales, abiertos, no controlados de fase II en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en la fase avanzada blástica o acelerada de la enfermedad, otras leucemias Ph + o con LMC en fase crónica en los que había fallado la terapia con interferón-alfa (IFN). Se ha realizado un gran ensayo internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado, fase III en pacientes con LMC Ph+ de diagnóstico reciente. Además, se han tratado niños en dos estudios de fase I y un estudio de fase II.

En todos los estudios clínicos el 38-40% de los pacientes eran ≥60 años y el 10-12% de los pacientes eran ≥70 años.

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

Se aleatorizaron un total de 1.106 pacientes, 553 en cada brazo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los dos brazos. La mediana de edad fue de 51 años (rango 18–70 años), con un 21,9% de los pacientes ≥ 60 años de edad. Hubo un 59% de hombres y un 41% de mujeres; los pacientes eran en un 89,9% caucasianos y en un 4,7% negros. Siete años después de la inclusión del último paciente, la mediana de duración del tratamiento de primera línea fue de 82 y 8 meses en los brazos de Imatinib e IFN, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento con Imatinib como segunda línea fue de 64 meses. En total, en pacientes en tratamiento con Imatinib en primera linea, la dosis diaria media administrada fue de 406 ± 76 mg. El objetivo de eficacia primario del estudio es la supervivencia sin progresión. Se definió progresión como cualquiera de los acontecimientos siguientes: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de RHC o RCM, o en pacientes que no alcanzaron un RHC un aumento de leucocitos a pesar de un manejo terapéutico apropiado. Los principales objetivos secundarios son una respuesta citogenética mayor, una respuesta hematológica, una respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima) el tiempo hasta fase acelerada o crisis blástica y la supervivencia. Los datos de respuesta se muestran en la Tabla 2.

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

(Mejores tasas de respuesta)	**Imatinib** N=553	**IFN+Ara-C** N=553
Respuesta hematológica		
Tasa RHC n(%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% IC]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Respuesta citogenética		
Respuesta mayor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% IC]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
RC completa n (%)	456 (82,5%)	64 (11,6%)
RC parcial n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Respuesta molecular**		
Respuesta mayor a 12 meses (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Respuesta mayor a 24 meses (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Respuesta mayor a 84 meses (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

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

* p<0.001, Test exacto de Fischer.
** los porcentajes de respuesta molecular se basan en las muestras disponibles.
Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas deben confirmarse tras ≥ 4 semanas): Leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos < 5% en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin afectación extramedular.
Criterios de respuesta citogenéticos: completo (0% Ph+ metafases), parcial (1–35%), menor (36–65%) o mínimo (66–95%). Una respuesta mayor (0–35%) combina respuestas parciales y completas.

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

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

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

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

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

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

En este estudio, se permitió la escalada de dosis de 400 mg diarios a 600 mg diarios, y entonces de 600 mg diarios a 800 mg diarios. Después de 42 meses de seguimiento, 11 pacientes experimentaron una pérdida confirmada (en 4 semanas) de su respuesta citogenética. De estos 11 pacientes, 4 pacientes aumentaron la dosis hasta 800 mg diarios, 2 de los cuales obtuvieron de nuevo una respuesta citogenética (1 parcial y 1

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

completa, esta última también consiguió una respuesta molecular), mientras que de los 7 pacientes que no aumentaron la dosis, sólo uno obtuvo de nuevo una respuesta citogenética completa. El porcentaje de algunas reacciones adversas fue superior en los 40 pacientes en los cuales la dosis se aumentó a 800 mg diarios comparado a la población de pacientes antes del aumento de dosis (n=551). Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y aumento de transaminasas o bilirrubina. Se notificaron otras reacciones adversas con una frecuencia menor o igual.

Fase crónica, fallo del Interferón: 532 pacientes adultos fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: fallo hematológico (29%), fallo citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a dosis de $\geq$ 25 x 10^6 UI/semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0–35% metafases Ph + en médula ósea).

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

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

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

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

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, notificada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o vuelta a la fase crónica de la LMC usando el mismo criterio que en el estudio de fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzó 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). El cálculo actual de la mediana de supervivencia de los pacientes no tratados previamente y los pretratados 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 estudios LMC en adultos

	Estudio 0110 Datos a los 37 meses Fase crónica, fallo IFN (n=532)	Estudio 0109 Datos a los 40,5 meses Fase acelerada (n=235)	Estudio 0102 Datos a los 38 meses de crisis mieloide blástica (n = 260)
% de pacientes ($IC_{95\%}$)			

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

Respuesta hematológica[1]	95% (92,3–96.3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2 – 36,8)
Respuesta hematológica completa (RHC)	95%	42%	8%
Sin evidencia de leucemia (SEL)	No aplica	12 %	5%
Retorno a la fase crónica (RFC)	No aplica	17 %	18%
Respuesta citogenética mayor[2]	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2 – 20,4)
Completa	53%	20%	7%
(Confirmada[3]) [IC del 95%]	(43%) [38,6–47,2]	(16%) [11,3–21,0]	(2%) [0,6 – 4,4]
Parcial	12%	7%	8%

[1] **Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas tras ≥ 4 semanas):**
RHC: Estudio 0110 [Recuento de leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos en sangre < 5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin implicación extramedular] y los estudios 0102 y 0109 [RAN ≥1,5 × 10^9/l, plaquetas >100 × 10^9/l, sin blastos en sangre, blastos en MO <5% y sin enfermedad extramedular]
NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN >1 x 10^9/l y plaquetas >20 x 10^9/l (solo para 0102 y 0109)
RFC: <15% de blastos en MO y SP, <30% blastos + promielocitos en MO y SP, <20% basófilos en SP, sin enfermedad extramedular aparte de bazo e hígado (solo para 0102 y 0109).
MO = médula ósea
SP = sangre periférica

[2] **Criterios de respuesta citogenética:**
Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa y la parcial: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1 – 35%).

[3] Respuesta citogenética completa confirmada mediante una segunda evaluación citogenética de la médula ósea realizada al menos un mes después del estudio inicial de la médula ósea.

Pacientes pediátricos: Un total de 26 pacientes pediátricos de edad <18 años 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 aumento escalonado de la dosis. La población de pacientes estaba formada por pacientes fuertemente pretratados, ya que el 46% había recibido TMO previo y el 73% una poliquimioterapia previa. Se trató a los pacientes con dosis de imatinib de 260 mg/m^2/día (n = 5), 340 mg/m^2/día (n = 9), 440 mg/m^2/día (n = 7) y 570 mg/m^2/día (n = 5). De los 9 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, han participado en un ensayo de fase II de un único grupo, multicéntrico y abierto. Los pacientes fueron tratados con imatinib a dosis de 340 mg/m^2/día, sin interrupciones en ausencia de toxicidad limitante de la dosis. El tratamiento con imatinib induce una respuesta rápida en la población pediátrica con LMC de diagnóstico reciente con una RHC del 78% después de 8 semanas de tratamiento. La alta proporción de RHC viene 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 desarrolló 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 subgrupos de población pediátrica en leucemia

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

mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (translocación bcr-abl) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Estudios clínicos en LLA Ph+

LLA Ph+ de diagnóstico reciente: En un estudio controlado (ADE10) de imatinib frente a quimioterapia de inducción en 55 pacientes de diagnóstico reciente de 55 o más años de edad, imatinib utilizado en monoterapia 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 a una reducción mayor en los transcritos bcr-abl en los pacientes tratados con imatinib que en el grupo de quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento (p = 0,02). Todos los pacientes recibieron imatinib y quimioterapia de consolidación (ver Tabla 3) tras la inducción y los niveles de transcritos bcr-abl fueron idénticos en los dos brazos a las 8 semanas. Tal como se esperaba sobre la base del diseño del estudio, no se observó diferencia en la duración de la remisión, en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global, aunque los pacientes con respuesta molecular completa y manteniendo una enfermedad mínima residual mostraron un mejor resultado en términos de duración en la remisión (p = 0,01) y supervivencia libre de enfermedad (p = 0,02).

Los resultados observados en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ de diagnóstico reciente en cuatro estudios clínicos no controlados (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) concuerdan con los resultados descritos anteriormente. Imatinib en combinación con quimioterapia de inducción (ver Tabla 4) produjo 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 (SLE p <0,001; SG 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; CF 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; CF 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; CF 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; CF 200 mg/m^2 i.v., días 3 – 5; MTX 15 mg intratecal, día 1
Terapia de inducción I	DEX 10 mg/^{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	CF 1 g/m^2 i.v. (1 h), días 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), días 28 – 31, 35 – 38, 42 – 45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, días 26 – 46

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

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 2 × 2 g/m^2 i.v. (3 h, cada 12 h), día 5
Estudio AJP01	
Terapia de inducción	CF 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: CF 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 regímenes de tratamiento incluyen la administración de esteroides para la profilaxis de SNC.	
Ara-C: citosina arabinósido; CF: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: tenipósido; VCR: vincristina; IDA: idarubicina; i.v.: intravenoso	

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

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

Bloque 1 de consolidación (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 1-5 Ifosfamida (1,8 g/m^2/día, IV): días 1-5 MESNA (360 mg/m^2/dosis q3h, x 8 dosis/día, IV): días 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 6-15 o hasta RAN > 1500 post nadir IT Metotrexato (ajustado por edad): día 1 SOLO Triple terapia IT (ajustada por edad): día 8, 15
Bloque 2 de consolidación (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m^2 durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: Días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): día 1 ARA-C (3 g/m^2/dosis q12 h x 4, IV): días 2 y 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 4-13 o hasta RAN> 1500 post

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

	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/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: Días 2, 3, 16, y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m^2/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m^2/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m^2, IM): día 44
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/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: días 2, 3, 16, y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m^2/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m^2/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m^2/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m^2, IM): día 44
Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclos 1–4	MTX (5 g/m^2 durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m^2 a la hora 36, IV; 15 mg/m^2 IV o PO q6h x 6 dosis)iii: días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m^2/día PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/día, PO): días 8-28 Metotrexato (20 mg/m^2/semana, PO): días 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, IV): días 29-33 CPM (300 mg/m^2, IV): días 29-33

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

	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 solo) 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 completer 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 en monoterapia 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 hasta la progresión en la población total de los 411 pacientes con LLA Ph+ en recaída/refractaria osciló entre 2,6 y 3,1 meses, y la mediana de supervivencia global en los 401 pacientes evaluables osciló entre 4,9 y 9 meses. Los datos fueron similares cuando se reanalizaron para incluir solo aquellos pacientes de 55 o más años de edad.

Estudios clínicos en SMD/SMP

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

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

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

Además se notificaron unos 24 pacientes adicionales con SMD/SMP en 13 publicaciones. De ellos, 21 pacientes fueron tratados 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 osciló entre 2 y 79 años. Una publicación reciente con una actualización de la información de 6 de estos 11 pacientes reveló que todos estos pacientes permanecían en remisión citogenética (intervalo 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 (intervalo 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 transcritos 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 (intervalo 16 – 59), respectivamente. La supervivencia global es de 65 meses desde el diagnóstico (intervalo 25 – 234). La administración de imatinib a pacientes sin la translocación genética normalmente no produce una mejoría.

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

<u>Estudios clínicos en SHE/LEC</u>
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 en 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 (intervalo de más de 1 mes a más de 44 meses censurado 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 (intervalo 13 – 67 meses). La edad de estos pacientes osciló entre 25 y 72 años. Además, los investigadores notificaron mejoras en la sintomatología y en otras alteraciones en la función de órganos en los informes de los casos. Se observaron mejoras en los sistemas orgánicos cardíaco, nervioso, piel/tejido subcutáneo, respiratorio/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tejido conectivo/vascular, y gastrointestinal.

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

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

diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa y/o respuesta molecular completa.

Estudios clínicos en DFSP
Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de fase II (estudio B2225) que incluyó 12 pacientes con DFSP tratados con 800 mg diarios de imatinib. La edad de los pacientes con DFSP osciló entre 23 y 75 años; el DFSP era metastásico, localmente recurrente tras una cirugía resectiva inicial y no se consideró apta para otra cirugía resectiva en el momento de entrar en el estudio. La prueba principal de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva. 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 informes de casos publicados, con edades comprendidas entre 18 meses y 49 años. Los pacientes adultos referidos en la literatura publicada fueron tratados con 400 mg (4 casos) o 800 mg (1 caso) de imatinib diarios. 5 pacientes respondieron, 3 completamente y 2 parcialmente. La mediana de duración del tratamiento en la literatura publicada osciló entre 4 semanas y más de 20 meses. En casi todos los respondedores al tratamiento con imatinib, estaba presente la translocación t(17:22) [(q22:q13)], o su producto génico.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción
La biodisponibilidad absoluta media de 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 $C_{máx}$ y prolongación de $t_{máx}$ en 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.

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

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

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil supusieron aproximadamente el 65% de la radiactividad circulante ($AUC_{(0-48\ h)}$). El resto de radiactividad circulante correspondió a varios metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue la principal enzima humana del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de posibles medicamentos concomitantes (paracetamol, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacino,

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

penicilina V) solo eritromicina (IC_{50} 50 µM/l) y fluconazol (IC_{50} 118 µM/l) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

In vitro, imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores de 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 de 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 (K_i = 34,7 µM/l). 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 de 5-fluorouracilo, o paclitaxel, e imatinib.

Eliminación
Basándose en la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado con 14C, 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 representó el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática
Tras la administración oral a voluntarios sanos, la $t_{½}$ fue aproximadamente 18 h, lo que sugiere que una dosis única al día es apropiada. El aumento en el AUC media con el incremento de la dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el intervalo 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 administró 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). Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f); y los mayores niveles de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no son suficientemente pronunciadas como para justificar 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
Basándose en el 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 de 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente de 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en función del peso. El sexo no afecta a la cinética de imatinib.

Farmacocinética en niños
Al igual que en los pacientes adultos, en la población pediátrica de 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 la misma exposición que las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación del $AUC_{(0-24)}$ 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

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

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, que corresponde a una elevación de 1,5 veces 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 solo una vía de eliminación menor para imatinib (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea en 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, los triglicéridos y los niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de las enzimas hepáticas, 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 (BUN) y de la creatinina. En un estudio de 13 semanas en ratas, se observó hiperplasia del epitelio de transición en la papila renal y en la vejiga urinaria a dosis ≥ 6 mg/kg, 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) con la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg basada en 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.

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, basada en 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 número

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

significativo de pérdidas fetales postimplantación 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 después del parto aumentó. En las crías F_1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F_1 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 F_1 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, basándose en 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 estadísticamente significativa de la longevidad 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 las glándulas prepuciales. Los órganos diana de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, las glándulas prepuciales y clitorianas, el intestino delgado, las glándulas paratiroideas, glándulas suprarrenales y el estómago no glandular.

El papiloma/carcinoma de las glándulas prepuciales/clitorianas se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 o 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m^2/día. El nivel sin efecto observado (NOEL) fue 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 suprarrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 1,7 o 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día o 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m^2/día. El nivel sin efecto observado (NOEL) fue 30 mg/kg/día.

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

Las lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores se produjeron en el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

El principio activo imatinib presenta 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:
Celulosa microcristalina (E460)
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E463)
Povidona (E1201)
Crospovidona (tipo A) (E1201)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVDC/Alu.

Envases que contienen 10, 30 o 90 comprimidos recubiertos con película en blíster continuo y envases que contienen 30 comprimidos recubiertos con película en blíster perforado unidosis.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80895

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

Fecha de la primera autorización: 20/01/2017
Fecha de la última renovación: 18/10/2018

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2019