

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib Qilu 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos redondos, biconvexos, recubiertos con película, de color marrón, ranurados por una cara y con la inscripción «51» en la otra.

Diámetro: 9 mm.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imatinib Qilu está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para el cromosoma Filadelfia (bcr-abl) (Ph+) de nuevo diagnóstico para los que no se contemple un trasplante de médula ósea como primera línea de tratamiento.
- Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o refractaria en monoterapia.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo (SMD/SMP) asociado a reordenamientos génicos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFR*).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinófilo (SHE) avanzado o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenamiento de *FIP1L1-PDGFR α* .

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

Imatinib Qilu está indicado en:

- El tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

En pacientes adultos y pediátricos, la eficacia del imatinib se basa en las tasas de respuesta global hematológica y citogenética y en la supervivencia libre de progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+ y SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con GIST y no resecable y/o metastásico y DFSP y en la supervivencia libre de recurrencia en adyuvancia de GIST. La experiencia con

imatinib en pacientes con SMD/SMP asociado a reordenamientos génicos de *PDGFR* es muy limitada (ver sección 5.1). Excepto en casos de LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, no existen ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico o una supervivencia aumentada para esas enfermedades.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con procesos hematológicos malignos y sarcomas malignos, como corresponda.

Para dosis distintas de 400 mg y 800 mg (ver la recomendación posológica siguiente) están disponibles los comprimidos divisibles de 100 mg y de 400 mg.

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

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

Posología en la 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 10⁹/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 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica se define por un nivel de blastocitos ≥ 30 % en sangre o médula ósea o enfermedad extramedular distinta de la hepatoesplenomegalia.

Duración del tratamiento: En ensayos clínicos, el tratamiento con imatinib se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento tras la obtención de una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg u 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de la dosis de 600 mg a como máximo 800 mg (administrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, en ausencia de reacción adversa grave al fármaco y neutrocitopenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las circunstancias siguientes: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); no obtención de una respuesta hematológica satisfactoria tras como mínimo 3 meses de tratamiento; no obtención de una respuesta citogenética tras 12 meses de tratamiento; o pérdida de la respuesta hematológica o citogenética obtenida previamente. Se debe controlar estrechamente a los pacientes tras el aumento de la dosis, ante la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas a dosis más altas.

Posología en la LMC en niños

Las dosis para niños se deben calcular en función de la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios para niños con LMC en fase crónica y LMC en fase avanzada (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento se puede administrar en una única dosis una vez al día o, de forma alternativa, se puede dividir la dosis diaria en dos administraciones: una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un pequeño número de pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2). No existe experiencia con el tratamiento en niños menores de 2 años.

Pueden contemplarse aumentos de la dosis pediátrica de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en ausencia de reacción adversa grave al fármaco y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las circunstancias siguientes: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); no obtención de una respuesta hematológica satisfactoria tras como mínimo 3 meses de tratamiento; no obtención de una respuesta citogenética tras 12 meses de tratamiento; o pérdida de la respuesta hematológica o citogenética obtenidas previamente. Se debe controlar estrechamente a los pacientes tras el aumento de la dosis, ante la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas a dosis más altas.

Posología en la LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. El tratamiento debe ser supervisado en todas las fases por hematólogos expertos en el manejo de esta enfermedad.

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

En pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o refractaria, el tratamiento con imatinib en monoterapia a una dosis de 600 mg/día es seguro y eficaz, pudiendo administrarse hasta que se produzca progresión de la enfermedad.

Posología en la LLA Ph+ en pacientes niños

Las dosis para niños se deben calcular en función de la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología en el SMD/SMP

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

Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta la fecha, el tratamiento con imatinib se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). En el momento del análisis, la duración del tratamiento tenía una mediana de 47 meses (24 días-60 meses).

Posología en el SHE/LEC

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

Pueden contemplarse aumentos de la dosis de 100 mg a 400 mg, en ausencia de reacciones adversas al fármaco, si las evaluaciones realizadas muestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el paciente siga obteniendo un beneficio.

Posología en los GIST

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

Existen datos limitados sobre el efecto de aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg u 800 mg en pacientes con progresión a la dosis más baja (ver sección 5.1).

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

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

Posología en el DFSP

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

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si durante el uso de imatinib se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, se deberá interrumpir el tratamiento hasta la resolución del acontecimiento. Posteriormente, se podrá reanudar el tratamiento como resulte apropiado en función de la gravedad inicial del acontecimiento.

Si se producen elevaciones de bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad institucional (LSNI) o de transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, se debe interrumpir el imatinib hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con imatinib podrá reanudarse entonces con una dosis diaria reducida. En adultos, la dosis se debe reducir de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 mg a 600 mg; en niños, de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en casos de neutropenia y trombocitopenia graves, tal como se indica en la siguiente tabla.

Ajustes de la dosis en casos de neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Suspender el imatinib hasta obtener un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, la anterior a la reacción adversa grave).
LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a una dosis de 400 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Suspender el imatinib hasta obtener un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, la anterior a la reacción adversa grave). 3. En caso de recurrencia de RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a una dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (a una dosis de	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas	1. Suspender el imatinib hasta obtener un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

340 mg/m ²)	< 50 × 10 ⁹ /l	2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, la anterior a la reacción adversa grave). 3. En caso de recurrencia de RAN < 1,0 × 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a una 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 (aspiración o biopsia medular). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste 2 semanas, reducir adicionalmente a 300 mg. 4. Si la citopenia persiste 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, suspender el imatinib hasta obtener un RAN ≥ 1 × 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 × 10 ⁹ /l y luego reanudar el tratamiento a 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 (aspiración o biopsia medular). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m ² . 3. Si la citopenia persiste 2 semanas, reducir adicionalmente a 200 mg/m ² . 4. Si la citopenia persiste 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, suspender el imatinib hasta obtener un RAN ≥ 1 × 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 × 10 ⁹ /l y luego reanudar el tratamiento a 200 mg/m ² .
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 × 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l	1. Suspender el imatinib hasta obtener un RAN ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg. 3. En caso de recurrencia de RAN < 1,0 × 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a una dosis reducida de 400 mg.
RAN = recuento absoluto de neutrófilos ^a Tras, como mínimo, 1 mes de tratamiento.		

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe experiencia en niños con LMC menores de 2 años ni con LLA Ph+ menores de 1 año (ver sección 5.1). Existe una experiencia muy limitada en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC.

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

Insuficiencia hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. A los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave se les debe administrar la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis se puede reducir si no se tolera (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Clasificación de la disfunción hepática:

Disfunción hepática	Pruebas de la función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 veces el LSN AST: > LSN (puede ser normal o < LSN si la bilirrubina total es > LSN)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5-3,0 veces el LSN AST: cualquier valor
Grave	Bilirrubina total: > 3-10 veces el LSN AST: cualquier valor

LSN = límite superior de la normalidad para la institución

AST = aspartato-aminotransferasa

Insuficiencia renal

A los pacientes con disfunción renal o sometidos a diálisis se les debe administrar la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. No obstante, se recomienda tener precaución con esos pacientes. La dosis se puede reducir si no se tolera. Si se tolera, la dosis se puede aumentar en caso de falta de eficacia (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del imatinib no se ha estudiado específicamente en personas de edad avanzada. En ensayos clínicos que incluían más de un 20 % de pacientes de 65 años de edad o mayores, no se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad entre los pacientes adultos. No procede ninguna recomendación posológica específica para personas 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 coadministra imatinib con otros medicamentos, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Se debe tener precaución cuando se tome imatinib junto con: inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, ciertos macrólidos (ver sección 4.5), sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados de la cumarina (ver sección 4.5).

El uso concomitante de imatinib y medicamentos inductores de la CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir de manera significativa la exposición al imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 e imatinib (ver sección 4.5).

Hipotiroidismo

Se han comunicado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y sometidos a reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento con imatinib (ver sección 4.5). En esos pacientes, se deben vigilar estrechamente los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Hepatotoxicidad

El metabolismo del imatinib es principalmente hepático, y solo un 13 % de su eliminación se realiza a través de los riñones. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave), se deben monitorizar atentamente los recuentos en sangre periférica y los niveles de enzimas hepáticas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Cabe hacer notar que los pacientes con GIST pueden tener metástasis hepáticas que deriven en insuficiencia hepática.

Se han observado casos de lesiones hepáticas, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática, con imatinib. Se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves cuando el imatinib se combina con pautas de quimioterapia a dosis altas. Se debe vigilar cuidadosamente la función hepática en circunstancias en las que el imatinib se combine con pautas de quimioterapia para las que se conozca asimismo una asociación con la disfunción hepática (ver secciones 4.5 y 4.8).

Retención de líquidos

Se han comunicado episodios de retención grave de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente el 2,5 % de los pacientes con LMC de nuevo diagnóstico que tomaban imatinib. Por lo tanto, es muy recomendable que los pacientes se pesen periódicamente. Cualquier aumento de peso rápido e inesperado debe ser investigado cuidadosamente para, en caso necesario, instaurar las medidas de apoyo y terapéuticas apropiadas. En ensayos clínicos, hubo una incidencia aumentada de esos acontecimientos en personas de edad avanzada y en aquellas con antecedentes de cardiopatías. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con cardiopatías

Los pacientes con cardiopatías, factores de riesgo de fallo cardíaco o antecedentes de fallo renal deben ser vigilados cuidadosamente, y cualquier paciente con signos o síntomas indicativos de un fallo cardíaco o renal debe ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinófilo (SHE) con infiltración oculta de células SHE en el miocardio, se han asociado casos aislados de *shock* cardiogénico/disfunción del ventrículo izquierdo con la desgranulación de las células SHE tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se comunicó que el trastorno era reversible con la administración de esteroides sistémicos, la implantación de medidas de apoyo circulatorio y la interrupción temporal del imatinib. Dado que se han comunicado esporádicamente acontecimientos adversos cardíacos con el uso de imatinib, se debe contemplar realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en la población con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

El síndrome mielodisplásico y los trastornos mieloproliferativos con reordenamientos génicos de *PDGFR* podrían estar asociados a niveles altos de eosinófilos. Se deben contemplar, por tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de los niveles de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC y en pacientes con SMD/SMP asociados a niveles altos de eosinófilos, antes de administrar imatinib. Si cualquiera de esos parámetros es anormal, se deben contemplar el seguimiento por un cardiólogo y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una o dos semanas de manera concomitante con el imatinib al inicio del tratamiento.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio realizado en pacientes con GIST irresecable y/o metastásico, se comunicaron hemorragias tanto gastrointestinales como intratumorales (ver sección 4.8). En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (p. ej., tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que pongan a los pacientes con GIST en un riesgo mayor de cualquiera de ambos tipos de hemorragia. Puesto que una mayor vascularidad y propensión al sangrado forma parte de la naturaleza y el curso clínico de los GIST, se deben instaurar las prácticas y los procedimientos habituales para vigilar y manejar las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular del antro gástrico (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, durante la experiencia poscomercialización en pacientes con LMC, LLA y

otras enfermedades (ver sección 4.8). Cuando resulte necesario, se podría contemplar la suspensión del tratamiento con imatinib.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de hepatitis B en pacientes que eran portadores crónicos del virus tras recibir estos pacientes inhibidores de la tirosina-quinasa BCR-ABL. En algunos casos, eso derivó en un fallo hepático agudo o una hepatitis fulminante que hizo necesario un trasplante hepático o condujo al fallecimiento del paciente.

Se debe someter a los pacientes a análisis del VHB antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluidos los que presenten enfermedad activa) y en pacientes que den un resultado positivo para la infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección por el VHB activa a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento (ver sección 4.8).

Fototoxicidad

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

Microangiopatía trombótica

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

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib se deben realizar de manera periódica hemogramas completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, es probable que la incidencia de esas citopenias esté relacionada con el estadio de la enfermedad que se está tratando y se han visto con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica que en pacientes con LMC en fase crónica. Es posible interrumpir el tratamiento con imatinib o reducir la dosis, según lo recomendado en la sección 4.2.

Se debe vigilar de manera periódica la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) de los pacientes que reciben imatinib.

En pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser mayor que en pacientes con una función renal normal, debido probablemente a la presencia de un nivel elevado en plasma de glucoproteína ácida α (GAA), una proteína fijadora de imatinib, en estos pacientes. A los pacientes con insuficiencia renal se les debe administrar la dosis inicial mínima. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser tratados con precaución. La dosis se puede reducir si no se tolera (ver secciones 4.2 y 5.2).

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado a una reducción clínicamente significativa de la función renal. Es preciso, por tanto, evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con imatinib y vigilarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de disfunción renal. Si se observa disfunción renal, se deben prescribir el manejo y el tratamiento apropiados según las guías terapéuticas de referencia.

Población pediátrica

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (p. ej., inhibidores de la proteasa como: indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos, incluidos: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; ciertos macrólidos como: eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo de la exposición al imatinib (las medias de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de imatinib subieron un 26 % y un 40 % respectivamente) en sujetos sanos cuando se administró conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

Principios activos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Los principios activos que son inductores de la actividad de la 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 al imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. El pretratamiento con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina, seguido de una dosis única de 400 mg de imatinib, dio lugar a una reducción de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-\infty)}$ de, como mínimo, un 54 % y un 74 % con respecto a los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban antiepilépticos inductores enzimáticos (AEIE), como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmático correspondiente al imatinib se redujo en un 73 %, en comparación con los pacientes que no tomaban AEIE. Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina u otros inductores fuertes de la CYP3A4 e imatinib.

Principios activos que pueden ver sus concentraciones plasmáticas alteradas por el imatinib:

El imatinib aumenta los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de la simvastatina (sustrato de la CYP3A4) en un factor de 2 y 3,5 veces respectivamente, lo que indica una inhibición de CYP3A4 por parte del imatinib. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos de la CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). El imatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., triazolobenzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio, dihidropiridina, determinados inhibidores de la HMG-CoA reductasa como las estatinas, etc.).

Debido al aumento conocido del riesgo de sangrado asociado al uso de imatinib (p. ej., hemorragias), los pacientes que requieran anticoagulantes deben recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en lugar de derivados de cumarina, como la warfarina.

In vitro, el imatinib inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a concentraciones similares a las que afectan a la actividad de la CYP3A4. El imatinib a la dosis de 400 mg dos veces al día tuvo un efecto inhibitor del metabolismo de metoprolol mediado por la CYP2D6, con aumentos de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de metoprolol de en torno a un 23 % (IC del 90 % [1,16-1,30]). No parece necesario ajustar la dosis cuando se administra imatinib conjuntamente con sustratos de la CYP2D6; no obstante, se recomienda tener precaución en el caso de sustratos de la CYP2D6 con un margen terapéutico estrecho, como el metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol se debe contemplar la vigilancia clínica.

In vitro, el imatinib inhibe la O-glucuronidación del paracetamol, con un valor K_i de 58,5 micromoles/litro. Esa inhibición no se ha observado *in vivo* tras la administración de 400 mg de imatinib y 1000 mg de paracetamol. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

Se debe, por tanto, tener precaución cuando se utilicen dosis altas de imatinib y paracetamol de manera concomitante.

En pacientes sometidos a tiroidectomía que reciben levotiroxina, la exposición plasmática a la levotiroxina puede reducirse cuando se coadministra imatinib (ver sección 4.4). Se recomienda, por tanto, tener precaución. No obstante, hasta la fecha se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

En pacientes con LLA Ph+, existe experiencia clínica de administración conjunta de imatinib con quimioterapia (ver sección 5.1), pero las interacciones farmacológicas entre el imatinib y las pautas de quimioterapia no están bien caracterizadas. Pueden aumentar los acontecimientos adversos del imatinib, a saber, hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, y se ha comunicado que su uso concomitante con L-asparaginasa podría estar asociado a una hepatotoxicidad aumentada (ver sección 4.8). Por lo tanto, el uso de imatinib en combinación requiere una especial precaución.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Imatinib y hasta 15 días después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de imatinib en mujeres embarazadas. Ha habido notificaciones poscomercialización de abortos espontáneos y anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres que habían tomado imatinib. Los estudios realizados en animales han mostrado, no obstante, toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el riesgo potencial para el feto. No debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con imatinib. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de imatinib en la leche materna. Estudios realizados en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto el imatinib como su metabolito activo se pueden excretar en la leche materna. La proporción leche:plasma estudiada en una única paciente resultó ser de 0,5 para el imatinib y 0,9 para el metabolito, lo que sugiere una mayor distribución del metabolito en la leche. Teniendo en cuenta la concentración combinada del imatinib y el metabolito y la ingesta diaria máxima de leche de los lactantes, sería de esperar que la exposición total fuera baja (~10 % de una dosis terapéutica). No obstante, dado que se desconocen los efectos de la exposición a dosis bajas de imatinib

sobre los niños lactantes, las mujeres que tomen imatinib no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con Imatinib ni hasta 15 días después de interrumpirlo.

Fertilidad

En estudios preclínicos, no se vio afectada la fertilidad de ratas macho y hembras, aunque sí se observaron efectos en los parámetros reproductivos (ver sección 5.3). No se han realizado estudios en pacientes que tomaran imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes que estén preocupados por su fertilidad durante el tratamiento con imatinib deben consultar a su médico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar efectos secundarios, como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con imatinib. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Los pacientes con cáncer en estadios avanzados pueden tener numerosos trastornos médicos que dificulten la valoración de la causalidad de las reacciones adversas debido a la diversidad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En ensayos clínicos de LMC, la suspensión del tratamiento por reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2,4 % de los pacientes de nuevo diagnóstico, el 4 % de los pacientes en fase crónica tardía tras un fracaso del tratamiento con interferón, el 4 % de los pacientes en fase acelerada tras un fracaso del tratamiento con interferón y el 5 % de los pacientes en crisis blástica tras un fracaso del tratamiento con interferón. En casos de GIST, el tratamiento del estudio se suspendió por reacciones adversas relacionadas con el fármaco en un 4 % de los pacientes.

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, con dos excepciones. Hubo más mielosupresión en pacientes con LMC que en pacientes con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el estudio realizado en pacientes con GIST no resecable o metastásico, 7 (5 %) pacientes experimentaron hemorragias de grado CTC 3/4: gastrointestinales (3 pacientes), intratumorales (3 pacientes) o de ambos tipos (1 paciente). El origen de las hemorragias GI puede haber sido la localización tumoral gastrointestinal (ver sección 4.4). Los sangrados gastrointestinales y tumorales pueden ser graves y, en ocasiones, mortales. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas con mayor frecuencia (≥ 10 %) en ambos contextos fueron episodios leves de: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. En todos los estudios se observaron con frecuencia edemas superficiales, que se describieron principalmente como periorbitarios o edemas de los miembros inferiores. No obstante, esos edemas rara vez fueron graves y pudieron tratarse con diuréticos y otras medidas de apoyo o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó el imatinib con dosis altas de quimioterapia en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de un aumento de transaminasas e hiperbilirrubinemia. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad existente, los acontecimientos adversos comunicados hasta la fecha en niños son coherentes con el perfil de seguridad conocido para pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos de seguridad correspondientes a niños con LLA Ph+ es muy limitada, aunque no se ha identificado ningún problema nuevo de seguridad.

Reacciones adversas varias, tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso, con o sin edema superficial, se pueden describir de manera colectiva como «retención de líquidos». Estas reacciones se pueden tratar, por lo general, interrumpiendo temporalmente el imatinib y con diuréticos y otras medidas de apoyo complementarias apropiadas. No obstante, algunas de esas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales y varios pacientes con crisis blástica han muerto con una

anamnesis compleja de derrame pleural, insuficiencia cardiaca congestiva y fallo renal. No ha habido hallazgos de seguridad especiales en los ensayos clínicos pediátricos.

Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en número superior a un caso aislado, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de frecuencia.

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

Tabla 1. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zóster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del trato respiratorio superior, <i>influenza</i> , infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infecciones fúngicas
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
<i>Raras:</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	<i>Shock</i> anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Presión intracraneal aumentada, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral*

Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Cataratas, glaucoma, papiledema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia del vítreo*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, acúfenos, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, taponamiento cardiaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Rubefacción, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frialdad periférica, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ^{11*} , enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, boca seca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración bucal, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructos, melenas, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad intestinal inflamatoria
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Íleo/obstrucción intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular del antro gástrico (EVAG)*
Trastornos hepato biliares	
<i>Frecuentes:</i>	Enzimas hepáticas elevadas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Fallo hepático ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbitario, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, piel seca, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, propensión aumentada a los cardenales, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, purpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones ampollosas, paniculitis ¹²
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet), cambio de color

	de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), pénfigo*
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incl. mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón articular
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez articular y muscular, osteonecrosis*
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Retraso del crecimiento infantil*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento del número de micciones
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento de tamaño de la mama, edema escrotal
<i>Raras:</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste ovárico hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor de pecho, malestar general
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Creatinina elevada en sangre, creatinfosfoquinasa elevada en sangre, lactato deshidrogenasa elevada en sangre, fosfatasa alcalina elevada en sangre
<i>Raras:</i>	Amilasa elevada en sangre

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente como resultado de la experiencia poscomercialización con imatinib. Eso incluye tanto notificaciones espontáneas de casos como acontecimientos adversos graves observados en estudios en marcha, programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios de indicaciones no autorizadas. Dado que esas reacciones notificadas proceden de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al imatinib.

1. La neumonía se notificó con mayor frecuencia en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
2. La cefalea fue más frecuente en pacientes con GIST.
3. En paciente-años, los acontecimientos cardiacos, que incluían insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron más frecuentemente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
4. La rubefacción fue más frecuente en pacientes con GIST y el sangrado (hematomas, hemorragias) fue más frecuente en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
5. El derrame pleural se notificó más frecuentemente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.
- 6+7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron con mayor frecuencia en pacientes con GIST.
8. Se han notificado algunos casos mortales de fallo hepático y de necrosis hepática.

9. El dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o tras su suspensión se observó durante la experiencia poscomercialización.
10. El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron más frecuentemente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
11. Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otros trastornos graves concomitantes.
12. Incluido eritema nodoso.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, las citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, han sido una constante en todos los estudios, sugiriéndose una frecuencia mayor a dosis altas ≥ 750 mg (estudio de fase I). No obstante, la aparición de citopenias era también claramente dependiente del estadio de la enfermedad, siendo la frecuencia de episodios de grado 3 o 4 de neutropenia ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/l$) entre 4 y 6 veces más alta en casos de crisis blástica y fase acelerada (59-64 % y 44-63 % para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con los pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico (16,7 % para neutropenia y 8,9 % para trombocitopenia). En casos de LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se observaron episodios de grado 4 de neutropenia ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$) en el 3,6 % y < 1 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia oscilaba, por lo general, de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos se pudieron manejar, por lo general, reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con imatinib, pero en casos raros pueden dar lugar a la suspensión permanente del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas con mayor frecuencia fueron citopenias de grado 3 o 4, lo que incluye neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstas se producen, por lo general, en los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST irreseccable y/o metastásico, se comunicaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4 % y el 0,7 % de los pacientes, respectivamente, que pueden haber estado relacionadas con sangrado gastrointestinal o intratumoral en, al menos, algunos de esos pacientes. Se observaron neutropenias de grado 3 y 4 en el 7,5 % y el 2,7 % de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenias de grado 3 en el 0,7 % de los pacientes. Ningún paciente desarrolló una trombocitopenia de grado 4. Las disminuciones de los recuentos de leucocitos y neutrófilos se produjeron principalmente durante las seis primeras semanas de tratamiento, manteniéndose los valores relativamente estables con posterioridad.

Bioquímica

Se observaron elevaciones graves de transaminasas (< 5 %) o bilirrubina (< 1 %) en pacientes con LMC, que por lo general se manejaron reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento (la mediana de duración de esos episodios fue de aproximadamente una semana). El tratamiento se suspendió permanentemente a causa de alteraciones en parámetros analíticos hepáticos en menos del 1 % de los pacientes con LMC. En pacientes con GIST (estudio B2222), se observaron un 6,8 % de elevaciones de ALT (alanina-aminotransferasa) de grado 3 o 4 y un 4,8 % de elevaciones de AST (aspartato-aminotransferasa) de grado 3 o 4. Las elevaciones de bilirrubina estuvieron por debajo del 3 %.

Ha habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y de fallo hepático; en algunos de ellos el desenlace fue mortal, incluido un paciente que recibía paracetamol en dosis altas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación de la hepatitis B

Se han comunicado reactivaciones de la hepatitis B relacionadas con inhibidores de la tirosina-quinasa BCR-ABL. En algunos casos, eso derivó en un fallo hepático agudo o una hepatitis fulminante que hizo necesario un trasplante hepático o condujo al fallecimiento del paciente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Existe una experiencia limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada. Se han comunicado casos aislados de sobredosis por imatinib, tanto de notificación espontánea como recogidos en la bibliografía. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente e instaurar el tratamiento sintomático apropiado. Por lo general, el resultado comunicado en esos casos fue de «mejoría» o «recuperación». A continuación se enumeran los acontecimientos comunicados con distintos intervalos de dosis:

Población adulta

Entre 1200 y 1600 mg (con 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.

Entre 1800 y 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): debilidad, mialgia, creatinfosfoquinasa elevada, bilirrubina elevada, dolor gastrointestinal.

6400 mg (dosis única): La bibliografía recoge un caso de un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón de la cara, disminución del recuento de neutrófilos y aumento de transaminasas.

Entre 8 y 10 gramos (dosis única): Se han comunicado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un niño varón de 3 años de edad expuesto a una dosis única de 400 mg experimentó vómitos, diarrea y anorexia, y otro niño varón de 3 años de edad expuesto a una dosis única de 980 mg experimentó disminución de leucocitos y diarrea.

En caso de sobredosis, se debe observar al paciente e instaurar el tratamiento de apoyo apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina-quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina-quinasa (TK) Bcr-Abl, así como varios receptores TK: Kit, el receptor del factor de células madre (SCF) codificado por el protooncogén c-Kit; los receptores de dominios discoidina (DDR1 y DDR2); el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R); y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β (PDGFR- α y PDGFR- β). El imatinib puede inhibir también eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasa.

Efectos farmacodinámicos

Imatinib es un inhibidor de proteínas tirosina-quinasa que potencialmente inhibe la tirosina-quinasa Bcr-Abl *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares positivas para Bcr-Abl, 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 presenta actividad antineoplásica como agente único en modelos animales con células tumorales Bcr-Abl positivo.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y FCT. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) las cuales expresan una mutación *Kit* activa. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y DFSP se ha 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 de PDGF. Imatinib inhibe la señalización 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 eficacia del imatinib se basa en las tasas de respuesta global hematológica y citogenética globales y en la supervivencia libre de progresión. Excepto en LMC en fase crónica, de diagnóstico reciente, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad o el aumento de la supervivencia.

Tres grandes ensayos fase II, internacionales, abierto, no controlados se llevaron a cabo en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase avanzada de la enfermedad, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph + o con 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 ensayos fase I y un ensayo fase II.

En todos los ensayos clínicos, un 38-40 % de los pacientes tenían ≥ 60 años de edad y un 10-12 % tenían ≥ 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 grupo de tratamiento alternativo. En el grupo de Imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg al día. En el grupo de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis diana de IFN de 5 MUI/m²/día subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg/m²/día subcutánea durante 10 días/mes.

Se aleatorizaron un total de 1.106 pacientes, 553 en cada grupo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los dos grupos. 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% caucásicos 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 grupos de Imatinib e IFN, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento con imatinib como segunda línea fue de 64 meses. En total, en pacientes en tratamiento con imatinib en primera línea, la dosis diaria media administrada fue de 406 ± 76 mg. El objetivo de eficacia primario del estudio es la supervivencia sin progresión. Se definió progresión como cualquiera de los acontecimientos siguientes: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de 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.

Tabla 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%

* $p < 0,001$, 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 $< 10 \times 10^9/l$, plaquetas $< 450 \times 10^9/l$, 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 transcritos 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 grupo 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 grupo 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 grupo de Imatinib en comparación con el grupo 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 grupo de Imatinib y del 60,6% en el grupo 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 primaria 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 transcritos Bcr-Abl de al menos 3 logaritmos a 12 meses, la probabilidad de permanecer libre de progresión a la fase acelerada/crisis blástica fue de 99% a los 84 meses. En base a un análisis a 18 meses se hallaron unos resultados similares.

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

Fase crónica, fallo del Interferón

532 pacientes adultos fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: fallo hematológico (29%), fallo citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a dosis de $\geq 25 \times 10^6$ UI/semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable primaria 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 blástica mieloide

En el estudio se incluyeron 260 pacientes con crisis blástica mieloide. De ellos, 95 (37 %) habían recibido anteriormente quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad bien en fase acelerada o en crisis blástica («pacientes con tratamiento previo»), mientras que 165 (63 %) no («pacientes sin tratamiento previo»). Los primeros 37 pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg; posteriormente se modificó el protocolo para permitir dosis más altas, y los 223 pacientes restantes recibieron una dosis inicial de 600 mg.

El criterio principal de valoración de la eficacia era la tasa de respuesta hematológica, comunicada como una respuesta hematológica completa, la ausencia de indicios de leucemia o el retorno a LMC en fase crónica, utilizando los mismos criterios que para el estudio en la fase acelerada. En este estudio, el 31 % de los pacientes obtuvo una respuesta hematológica (un 36 % de los pacientes sin tratamiento previo y un 22 % de los pacientes con tratamiento previo). La tasa de respuesta también fue más alta entre los pacientes tratados con una dosis de 600 mg (un 33 %) que entre los tratados con 400 mg (16 %; $p = 0,0220$). La estimación actual de mediana de supervivencia de los pacientes sin y con tratamiento previo fue de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente.

Crisis blástica linfoide

Se incluyó a un número limitado de pacientes en 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 estudios de la 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 38 meses Crisis blástica mieloide ($n = 260$)
% de pacientes (IC95%)			
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 %
Ausencia de indicios de leucemia (SEL)	No aplicable	12%	5 %
Retorno a la fase crónica (RFC)	No aplicable	17%	18 %
Respuesta citogenética importante ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15 % (11,2-20,4)
Completa (Confirmada ³) [IC 95 %]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7 % (2 %) [0,6-4,4]
Parcial	12%	7%	8 %

¹ Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas deben ser confirmadas tras ≥ 4 semanas):

RHC: En el estudio 0110 [leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, plaquetas $< 450 \times 10^9/l$, mielocitos + metamielocitos < 5 % en sangre, ausencia de blastocitos y promielocitos en sangre, basófilos < 20 %, sin afectación extramedular] y en los estudios 0102 y 0109 [RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, ausencia de blastocitos en sangre, blastocitos en MO < 5 % y sin enfermedad extramedular].

SEL: Mismos criterios que para RHC, pero RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 y 0109 únicamente).

RFC: < 15 % de blastocitos en MO y SP, < 30 % de blastocitos + promielocitos en MO y SP, < 20 % de basófilos en SP, sin enfermedad extramedular que no sea en el bazo y el hígado (únicamente para 0102 y 0109).

MO = médula ósea, SP = sangre periférica

² Criterios de respuesta citogenética:

Una respuesta mayor combina las respuestas completa y parcial: completa (0 % de metafases Ph+), parcial (1–35 %)

³ Respuesta citogenética completa confirmada en una segunda evaluación citogenética de la médula ósea

realizada como mínimo un mes después del estudio inicial de la médula ósea.

Población pediátrica

Un total de 26 pacientes pediátricos < 18 años de edad con LMC en fase crónica (n=11) o LMC en crisis blástica o leucemias agudas Ph+ (n=15) fueron incluidos en un ensayo de escalada de dosis fase I. Se trataba de una población de pacientes fuertemente pretratados, ya que un 46 % había recibido un trasplante de médula ósea y un 73 % poliquimioterapia. Los pacientes fueron tratados con dosis de imatinib de 260 mg/m²/día (n = 5), 340 mg/m²/día (n = 9), 440 mg/m²/día (n = 7) y 570 mg/m²/día (n = 5). De los 9 pacientes con LMC en fase crónica y datos citogenéticos disponibles, 4 (44 %) y 3 (33 %) obtuvieron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, lo que dio una tasa de RCI del 77 %.

En un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo se incluyó a un total de 51 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo. Los pacientes fueron tratados con 340 mg/m²/día de imatinib, sin interrupciones del tratamiento en ausencia de toxicidad limitante de la dosis. El tratamiento con imatinib induce una respuesta rápida en los pacientes pediátricos con LMC de nuevo diagnóstico, con una tasa de RHC del 78 % tras 8 semanas de tratamiento. La alta tasa de RHC va acompañada por el desarrollo de una respuesta citogenética completa (RCC) en el 65 % de los pacientes, lo que es comparable a los resultados observados en adultos. Se observó, además, una respuesta citogenética parcial (RCP) en el 16 % de los pacientes, lo que dio una tasa de RCM del 81 %. La mayoría de los pacientes que obtuvieron una RCC desarrollaron dicha RCC entre los meses 3 y 10, con una mediana de tiempo hasta la respuesta basada en estimaciones de Kaplan-Meier de 5,6 meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con imatinib en todos los grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (translocación bcr-abl) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Estudios clínicos en LLA Ph+

LLA Ph+ de nuevo diagnóstico

En un estudio controlado (ADE10) del imatinib frente a la inducción con quimioterapia en 55 pacientes de nuevo diagnóstico de 55 o más años de edad, el imatinib utilizado en monoterapia indujo una tasa significativamente más alta de respuesta hematológica completa que la quimioterapia (96,3 % frente al 50 %; $p = 0,0001$). Cuando se administró un tratamiento de rescate con imatinib a pacientes que no respondían o respondían mal a la quimioterapia, 9 de los 11 pacientes (un 81,8 %) obtuvieron una respuesta hematológica completa. Ese efecto clínico estaba asociado a una mayor reducción del número de transcritos bcr-abl en los pacientes tratados con imatinib que en el grupo de la quimioterapia tras 2 semanas de tratamiento ($p = 0,02$). Todos los pacientes recibieron imatinib y quimioterapia de consolidación (ver Tabla 4) tras la inducción, y los niveles de transcritos bcr-abl eran idénticos en ambos grupos a las 8 semanas. Tal como se esperaba según el diseño del estudio, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la duración de la remisión, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global, si bien los pacientes con una respuesta molecular completa y que se mantenían con la enfermedad mínima residual tenían mejores resultados en términos tanto de duración de la remisión ($p = 0,01$) como de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,02$).

Los resultados observados en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico en cuatro estudios clínicos no controlados (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) son coherentes con los resultados arriba descritos. El imatinib en combinación con quimioterapia de inducción (ver Tabla 4) dio una tasa de respuesta hematológica completa del 93 % (147 de los 158 pacientes evaluables) y una tasa de respuesta citogenética importante del 90 % (19 de los 21 pacientes evaluables). La tasa de respuesta molecular completa fue del 48 % (49 de los 102 pacientes evaluables). La supervivencia libre de enfermedad (SSE) y

la supervivencia global (SG) excedieron constantemente 1 año y fueron superiores a los datos de control históricos (SSE $p < 0,001$; SG $p < 0,0001$) en dos estudios (AJP01 y AUS01).

Tabla 4. Pauta de quimioterapia utilizada en combinación con imatinib

Estudio ADE10	
Prefase	DEX 10 mg/m ² por vía oral, días 1-5; CF 200 mg/m ² por vía i.v., días 3, 4, 5; MTX 12 mg por vía intratecal, día 1
Inducción de la remisión	DEX 10 mg/m ² por vía oral, días 6-7, 13-16; VCR 1 mg por vía i.v., días 7, 14; IDA 8 mg/m ² por vía i.v. (0,5 horas), días 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), día 1; Ara-C 60 mg/m ² por vía i.v., días 22-25, 29-32
Tratamientos de consolidación I, III, V	MTX 500 mg/m ² por vía i.v. (24 horas), días 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² por vía oral, días 1-20
Tratamientos de consolidación II, IV	Ara-C 75 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), días 1-5; VM26 60 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), días 1-5
Estudio AAU02	
Tratamiento de inducción (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorrubicina 30 mg/m ² por vía i.v., días 1-3, 15-16; VCR dosis total de 2 mg por vía i.v., días 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² por vía i.v., días 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² por vía oral, días 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² por vía oral, días 1-28; MTX 15 mg por vía intratecal, días 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg por vía intratecal, días 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg por vía intratecal, días 1, 8, 15, 22
Consolidación (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 horas por vía i.v. (3 horas), días 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² por vía i.v., días 3-5; MTX 15 mg por vía intratecal, día 1; Metilprednisolona 40 mg por vía intratecal, día 1
Estudio ADE04	
Prefase	DEX 10 mg/m ² por vía oral, días 1-5; CF 200 mg/m ² por vía i.v., días 3-5; MTX 15 mg por vía intratecal, día 1
Tratamiento de inducción I	DEX 10 mg/m ² por vía oral, días 1-5; VCR 2 mg por vía i.v., días 6, 13, 20; Daunorrubicina 45 mg/m ² por vía i.v., días 6-7, 13-14
Tratamiento de inducción II	CF 1 g/m ² por vía i.v. (1 hora), días 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), días 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² por vía oral, días 26-46
Tratamiento de consolidación	DEX 10 mg/m ² por vía oral, días 1-5; Vindesina 3 mg/m ² por vía i.v., día 1; MTX 1,5 g/m ² por vía i.v. (24 horas), día 1; Etopósido 250 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), días 4-5; Ara-C 2 × 2 g/m ² por vía i.v. (3 horas, cada 12 horas), día 5
Estudio AJP01	
Tratamiento de inducción	CF 1,2 g/m ² por vía i.v. (3 horas), día 1; Daunorrubicina 60 mg/m ² por vía i.v. (1 hora), días 1-3; Vincristina 1,3 mg/m ² por vía i.v., días 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m ² /día por vía oral

Tratamiento de consolidación	Ciclo de quimioterapia alternando: quimioterapia de dosis alta con MTX 1 g/m ² por vía i.v. (24 horas), día 1, y Ara-C 2 g/m ² por vía i.v. (cada 12 horas), días 2-3, durante 4 ciclos
Mantenimiento	VCR 1,3 g/m ² por vía i.v., día 1; Prednisolona 60 mg/m ² por vía oral, días 1-5

Estudio AUS01

Tratamiento de inducción- consolidación	Pauta hiper-CVAD: CF 300 mg/m ² por vía i.v. (3 horas, cada 12 horas), días 1-3; Vincristina 2 mg por vía i.v., días 4, 11; Doxorrubicina 50 mg/m ² por vía i.v. (24 horas), día 4; DEX 40 mg/día los días 1-4 y 11-14, alternando con MTX 1 g/m ² por vía i.v. (24 horas), día 1, Ara-C 1 g/m ² por vía i.v. (2 horas, cada 12 horas), días 2-3 (total de 8 ciclos) Mantenimiento VCR 2 mg por vía i.v. mensualmente durante 13 meses; Prednisolona 200 mg por vía oral, 5 días al mes durante 13 meses
---	--

Todas las pautas de tratamiento incluyen la administración de esteroides para la profilaxis del SNC.

Ara-C: arabinósido de citosina; CF: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: tenipósido; VCR: vincristina; IDA: idarrubicina; i.v.: intravenosa

Población pediátrica

En el estudio 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/m²/día) en combinación con quimioterapia intensiva tras el tratamiento de inducción. El imatinib se administró de manera intermitente en las cohortes 1-5, aumentándose la duración y adelantándose el inicio del tratamiento con imatinib de una cohorte a otra; así, la cohorte 1 recibió la intensidad más baja y la cohorte 5 la intensidad más alta de imatinib (mayor duración en días con administración diaria continuada de imatinib durante los primeros ciclos de quimioterapia). La exposición diaria continuada a imatinib de manera temprana durante el ciclo de tratamiento en combinación con la quimioterapia en los pacientes de la cohorte 5 (n = 50) mejoró la supervivencia sin acontecimientos (SSA) a 4 años, en comparación con los controles históricos (n = 120), que habían recibido quimioterapia convencional sin imatinib (69,6 % frente al 31,6 %, respectivamente). El valor estimado de SG a 4 años entre los pacientes de la cohorte 5 fue del 83,6 %, en comparación con el 44,8 % de los controles históricos. 20 de los 50 pacientes (un 40 %) de la cohorte 5 recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Tabla 5. Pauta de quimioterapia utilizada en combinación con imatinib en el estudio I2301

Bloque de consolidación 1 (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 cada 3 h, × 8 dosis/día, IV): días 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 6-15 o hasta RAN > 1500 postnadir Metotrexato IT (ajustado a la edad): día 1 ÚNICAMENTE Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 8, 15
Bloque de consolidación 2 (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² en 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m ² en la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o VO cada 6 h × 6 dosis) iii: días 2 y 3 Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): día 1 ARA-C (3 g/m ² /dosis cada 12 h × 4, IV): días 2 y 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 4-13 o hasta RAN > 1500 postnadir

Bloque de reinducción 1 (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m ² /día en bolo IV): días 1 y 2 CF (250 mg/m ² /dosis cada 12 h × 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 postnadir Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m ² /día, VO): días 1-7 y 15-21
Bloque de intensificación 1 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² en 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m ² en la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o VO cada 6 h × 6 dosis) iii: días 2, 3, 16 y 17 Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 22-26 CF (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 postnadir ARA-C (3 g/m ² , cada 12 h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): día 44
Bloque de reinducción 2 (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m ² /día en bolo IV): días 1 y 2 CF (250 mg/m ² /dosis cada 12 h × 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 postnadir Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m ² /día, VO): días 1-7 y 15-21
Bloque de intensificación 2 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² en 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m ² en la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o VO cada 6 h × 6 dosis) iii: días 2, 3, 16 y 17 Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 22-26 CF (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 postnadir ARA-C (3 g/m ² , cada 12 h, 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 en 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m ² en la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o VO cada 6 h × 6 dosis) iii: días 2 y 3 Tratamiento triple IT (ajustado a la edad): días 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día VO): días 1, 5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, VO): días 8-28 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, VO): días 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): días 29-33 CF (300 mg/m ² , IV): días 29-33 MESNA IV días 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 34-43

Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclo 5	Irradiación craneal (bloque 5 únicamente) 12 Gy en 8 fracciones para todos los pacientes con SNC1 o SNC2 en el diagnóstico 18 Gy en 10 fracciones para los pacientes con SNC3 en el diagnóstico VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día, VO): días 1, 5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, VO): días 11-56 (Interrumpir la 6-MP durante los 6-10 días de irradiación craneal, comenzando el día 1 del ciclo 5. Reanudar la 6-MP el primer día tras la finalización de la irradiación craneal.) Metotrexato (20 mg/m ² /semana, VO): 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, VO): días 1, 5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, VO): días 1-56 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, VO): 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, VO = vía oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabina, CF = ciclofosfamida, VCR = vincristina, DEX = dexametasona, DAUN = daunorrubicina, 6-MP = 6-mercaptopurina, *E. coli* L-ASP = L-asparaginasa, PEG-ASP = PEG asparaginasa, MESNA = 2-mercaptopetano sulfonato sódico, iii = o hasta nivel de MTX < 0,1 µM, Gy = Gray

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

LLA Ph+ recidivante/refractaria

Cuando se utilizó imatinib en monoterapia en pacientes con LLA Ph+ recidivante/refractaria, se obtuvieron 53 de 411 pacientes evaluables en cuanto a respuesta, una tasa de respuesta hematológica del 30 % (completa en un 9 %) y una tasa de respuesta citogenética importante del 23 %. (Cabe mencionar que, de los 411 pacientes, 353 fueron tratados en un programa de acceso ampliado en el que no se recopilaron datos primarios de respuesta.) La mediana de tiempo hasta la progresión en la población global de 411 pacientes con LLA Ph+ recidivante/refractaria osciló entre 2,6 y 3,1 meses, y la mediana de supervivencia global de los 401 pacientes evaluables osciló entre 4,9 y 9 meses. Los resultados fueron similares cuando se reanalizaron los datos incluyendo únicamente a los pacientes de 55 o más años de edad.

Estudios clínicos en SMD/SMP

La experiencia con imatinib en esta indicación es muy limitada y se basa en tasas de respuesta hematológica y citogenética. No existen ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico o una supervivencia aumentada. En un ensayo clínico de fase II, abierto y multicéntrico (estudio B2225), se analizó el imatinib en distintas poblaciones de pacientes con enfermedades potencialmente mortales asociadas a las proteínas tirosina quinasa Abl, Kit o PDGFR. Este estudio incluyó 7 pacientes con SMD/SMP que fueron tratados con 400 mg diarios de imatinib. Tres pacientes obtuvieron 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 génicos de *PDGFR* detectados habían desarrollado una respuesta hematológica (2 RHC y 1 RHP). La edad de esos pacientes oscilaba entre los 20 y los 72 años.

Se realizó un estudio observacional basado en registros (estudio L2401) para recopilar datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con neoplasias mieloproliferativas con reordenamiento de PDGFR-β y que fueron tratados con imatinib. Los 23 pacientes incluidos en el estudio recibieron imatinib en una dosis diaria con mediana de 264 mg (intervalo de 100 a 400 mg) durante una mediana de tiempo de 7,2 años (intervalo de 0,1 a 12,7 años). Debido a la naturaleza observacional del estudio, se disponía de datos de evaluaciones hematológicas, citogenéticas y moleculares para 22, 9 y 17 de los 23 pacientes incluidos,

respectivamente. Cuando se supuso de manera conservadora que los pacientes con datos ausentes eran no respondedores, se observó RHC en 20/23 (87 %) pacientes, RCC en 9/23 (39,1 %) pacientes y RM en 11/23 (47,8 %) pacientes, respectivamente. Cuando se calcula la tasa de respuesta a partir de los pacientes con, como mínimo, una evaluación válida, las tasas de respuesta correspondientes a RHC, RCC y RM son de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) y 11/17 (64,7 %), respectivamente.

De forma adicional, en 13 publicaciones se comunicaban datos de 24 pacientes más con SMD/SMP. 21 pacientes fueron tratados con 400 mg diarios de imatinib, mientras que los otros 3 pacientes recibieron dosis más bajas. En once pacientes se detectaron reordenamientos génicos de *PDGFR*; 9 de ellos obtuvieron una RHC y 1 una RHP. La edad de esos pacientes oscilaba entre los 2 y los 79 años. En una publicación reciente, información actualizada de 6 de esos 11 pacientes reveló que todos permanecían en remisión citogenética (intervalo de 32-38 meses). La misma publicación aportó datos de seguimiento a largo plazo de 12 pacientes con SMD/SMP y reordenamientos génicos de *PDGFR* (5 pacientes del estudio B2225). Estos pacientes recibieron imatinib durante una mediana de 47 meses (intervalo de 24 días a 60 meses). Para 6 de estos pacientes, los años de seguimiento superan actualmente los 4 años. Once pacientes obtuvieron una RHC rápida; diez presentaban resolución completa de las anomalías citogenéticas y disminución o desaparición de los transcritos de fusión determinados mediante RT-PCR. Las respuestas hematológica y citogenética se habían mantenido durante una mediana de 49 meses (intervalo: 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 no da lugar, por lo general, a ninguna mejoría.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SMD/SMP. En 4 publicaciones se han comunicado cinco (5) casos de pacientes con SMD/SMP asociados a reordenamientos génicos de *PDGFR*. Esos pacientes, cuya edad oscilaba entre los 3 meses y los 4 años, recibieron imatinib en una dosis de 50 mg diarios o dosis que oscilaban entre los 92,5 y los 340 mg/m² diarios. Todos los pacientes obtuvieron una respuesta hematológica, respuesta citogenética y/o respuesta clínica completas.

Estudios clínicos en SHE/LEC

En un ensayo clínico de fase II, abierto y multicéntrico (estudio B2225) se estudió el imatinib en distintas poblaciones de pacientes con enfermedades potencialmente mortales asociadas a las proteínas tirosina quinasa Abl, Kit o *PDGFR*. En este estudio, 14 pacientes con SHE/LEC fueron tratados con entre 100 mg y 1000 mg de imatinib diarios. 162 pacientes con SHE/LEC más, recogidos en 35 informes de casos y series de casos publicados, recibieron imatinib en dosis de entre 75 mg y 800 mg diarios. Se evaluaron anomalías citogenéticas en 117 de la población total de 176 pacientes. En 61 de esos 117 pacientes se identificó la quinasa de fusión FIP1L1-*PDGFR* α . En otros 3 informes publicados, se identificaron cuatro pacientes más con SHE positivos para FIP1L1-*PDGFR* α . La totalidad de los 65 pacientes con resultado positivo para la quinasa de fusión FIP1L1-*PDGFR* α tuvieron una RHC mantenida durante meses (intervalo de 1+ a 44+ meses, censurado en el momento de elaborar el informe). Según se informó en una publicación reciente, 21 de esos 65 pacientes también obtuvieron una remisión molecular completa con una mediana de seguimiento de 28 meses (intervalo: 13-67 meses). La edad de esos pacientes oscilaba entre los 25 y los 72 años. Además, en los informes de casos, los investigadores comunicaron mejorías en cuanto a sintomatología y otras anomalías de disfunción de órganos. Se comunicaron mejorías en los sistemas de órganos cardíaco, nervioso, cutáneo/tejido subcutáneo, respiratorio/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tejido conjuntivo/vascular y gastrointestinal.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SHE/LEC. En 3 publicaciones se han informado tres (3) casos de pacientes con SHE/LEC asociados a reordenamientos génicos de *PDGFR*. Esos pacientes, cuya edad oscilaba entre los 2 y los 16 años, recibieron imatinib en una dosis de 300 mg/m² diarios o dosis que oscilaban entre los 200 y los 400 mg diarios. Todos los pacientes obtuvieron una respuesta hematológica, respuesta citogenética y/o respuesta molecular completas.

Estudios clínicos en GIST irresecable o metastásico

Se realizó un estudio de fase II, internacional, abierto, aleatorizado y no controlado, en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos irreseccables o metastásicos. En este estudio, se incluyeron 147 pacientes que fueron aleatorizados para recibir bien 400 mg o 600 mg por vía oral, una vez al día, durante un máximo de 36 meses. Los pacientes tenían edades que oscilaban entre los 18 y los 83 años y un diagnóstico anatomopatológico de GIST maligno positivo para Kit que era irreseccable o metastásico. Se realizaron de manera rutinaria análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos contra Kit (A-4502, antisuero policlonal de conejo, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA, EE. UU.) mediante el método del complejo avidina-biotina-peroxidasa tras la recuperación del antígeno.

La prueba principal de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva. Los tumores debían ser medibles en al menos una localización de la enfermedad, y la caracterización de la respuesta se basó en los criterios del SWOG (*Southwestern Oncology Group*). En la Tabla 6 se muestran los resultados.

Tabla 6. Mejor respuesta tumoral en el estudio STIB2222 (GIST)

Mejor respuesta	Todas las dosis (n = 147)
	n (%)
Respuesta completa	1 (0,7)
Respuesta parcial	98 (66,7)
Enfermedad estable	23 (15,6)
Enfermedad progresiva	18 (12,2)
No evaluable	5 (3,4)
Desconocida	2 (1,4)

No hubo diferencias en cuanto a tasas de respuesta entre ambos grupos de dosis. Un número significativo de pacientes que presentaban enfermedad estable en el momento de realizar el análisis intermedio obtuvieron una respuesta parcial con un tratamiento más largo (mediana de seguimiento de 31 meses). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 13 semanas (IC del 95 %: 12-23). La mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento entre los respondedores fue de 122 semanas (IC del 95 %: 106-147), mientras que en la población global del estudio fue de 84 semanas (IC del 95 %: 71-109). No se alcanzó la mediana de la supervivencia global. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia tras 36 meses de seguimiento es del 68 %.

En dos estudios clínicos (estudio B2222 y el estudio intergrupar S0033) se aumentó de manera escalonada la dosis diaria de imatinib hasta 800 mg para los pacientes con progresión a las dosis diarias más bajas de 400 mg o 600 mg. La dosis diaria se aumentó a 800 mg para un total de 103 pacientes; 6 pacientes obtuvieron una respuesta parcial y 21 la estabilización de su enfermedad tras el aumento escalonado de la dosis, lo que da un beneficio clínico global del 26 %. A partir de los datos de seguridad disponibles, el aumento escalonado de la dosis hasta 800 mg diarios en pacientes con progresión a las dosis más bajas de 400 mg o 600 mg diarios no parece afectar al perfil de seguridad del imatinib.

Estudios clínicos en el tratamiento complementario de GIST

En el contexto del tratamiento complementario, se investigó el imatinib en un estudio de fase III, a largo plazo, multicéntrico, con enmascaramiento doble y controlado con placebo (Z9001), en el que participaron 773 pacientes. La edad de esos pacientes oscilaba entre los 18 y los 91 años. Los pacientes incluidos tenían un diagnóstico histológico de GIST primario que expresaba la proteína Kit mediante inmunohistoquímica y un tamaño de tumor ≥ 3 cm de dimensión máxima, con resección macroscópica completa del GIST primario en los 14-70 días anteriores al registro. Tras la resección del GIST primario, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos siguientes: imatinib en dosis de 400 mg/día o el placebo correspondiente durante un año.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin recurrencia (SSR), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la recurrencia o el fallecimiento por cualquier causa.

El imatinib prolongó de manera significativa la SSR, con un 75 % de pacientes sin recurrencia de la enfermedad a los 38 meses en el grupo del imatinib, en comparación con 20 meses en el grupo del placebo (IC del 95 % [30-no estimable] y [14-no estimable], respectivamente); (cociente de riesgos instantáneos = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$).

A un año, la SSR global era significativamente mejor para el imatinib (97,7 %) que para el placebo (82,3 %) ($p < 0,0001$). El riesgo de recurrencia se redujo, por tanto, en aproximadamente un 89 %, en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos = 0,113 [0,049-0,264]).

El riesgo de recurrencia de los pacientes tras la intervención quirúrgica de su GIST primario se evaluó de manera retrospectiva en función de los factores pronósticos siguientes: tamaño del tumor, índice mitótico y ubicación del tumor. Había datos de índice mitótico disponibles para 556 de los 713 pacientes integrantes de la población por intención de tratar (IT). Los resultados de los análisis de subgrupos realizados en función de las clasificaciones de riesgo del NIH (National Institutes of Health) y el AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) estadounidenses se muestran en la Tabla 7. No se observó ningún beneficio en los grupos de riesgo bajo y muy bajo. No se ha observado ningún beneficio en cuanto a la supervivencia global.

Tabla 7. Resumen de los análisis de SSR del estudio Z9001 según las clasificaciones de riesgo del NIH y el AFIP

Criterios de riesgo	Nivel de riesgo	% de pacientes	N.º de acontecimientos/n.º de pacientes	CRI global (IC del 95 %)*	Tasas de SSR (%)	
					12 meses	24 meses
			Imatinib vs. placebo		Imatinib vs. placebo	Imatinib vs. placebo
NIH	Bajo Intermedio Alto	29,5 25,7 44,8	0/86 vs. 2/90 4/75 vs. 6/78 21/140 vs. 51/127	N.E. 0,59 (0,17; 2,10) 0,29 (0,18; 0,49)	100 vs. 98,7 100 vs. 94,8 94,8 vs. 64,0	100 vs. 95,5 97,8 vs. 89,5 80,7 vs. 46,6
AFIP	Muy bajo Bajo Moderado Alto	20,7 25,0 24,6 29,7	0/52 vs. 2/63 2/70 vs. 0/69 2/70 vs. 11/67 16/84 vs. 39/81	N.E. N.E. 0,16 (0,03; 0,70) 0,27 (0,15; 0,48)	100 vs. 98,1 100 vs. 100 97,9 vs. 90,8 98,7 vs. 56,1	100 vs. 93,0 97,8 vs. 100 97,9 vs. 73,3 79,9 vs. 41,5

* Periodo de seguimiento completo; N.E.: no estimable

En un segundo estudio de fase III, abierto y multicéntrico (SSG XVIII/AIO) se comparó el tratamiento con 400 mg/día de imatinib durante 12 meses con el tratamiento durante 36 meses de los pacientes tras resección quirúrgica del GIST y uno de los conjuntos de valores siguientes: diámetro del tumor > 5 cm y recuento mitótico > 5/50 campos de alta potencia (HPF); o diámetro del tumor > 10 cm y cualquier recuento mitótico o tumor de cualquier tamaño con recuento mitótico > 10/50 HPF o tumores extendidos a la cavidad peritoneal. Hubo un total de 397 pacientes que otorgaron su consentimiento y fueron aleatorizados para participar en el estudio (199 pacientes en el grupo de 12 meses y 198 pacientes en el grupo de 36 meses de tratamiento); la mediana de edad fue de 61 años (intervalo de 22 a 84 años). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 54 meses (desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de corte de los datos), con un total de 83 meses entre la aleatorización del primer paciente y el corte de los datos.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin recurrencia (SSR), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la recurrencia o el fallecimiento por cualquier causa.

Treinta y seis (36) meses de tratamiento con imatinib prolongaron de manera significativa la SSR, en comparación con los 12 meses de tratamiento con imatinib (con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) global = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Tabla 8, Figura 1).

Además, treinta y seis (36) meses de tratamiento con imatinib prolongaron de manera significativa la supervivencia global (SG), en comparación con los 12 meses de tratamiento con imatinib (CRI = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabla 8, Figura 2).

Una duración mayor del tratamiento (> 36 meses) podría retrasar la aparición de recurrencias adicionales; queda por conocer, no obstante, el impacto de este hallazgo sobre la supervivencia global.

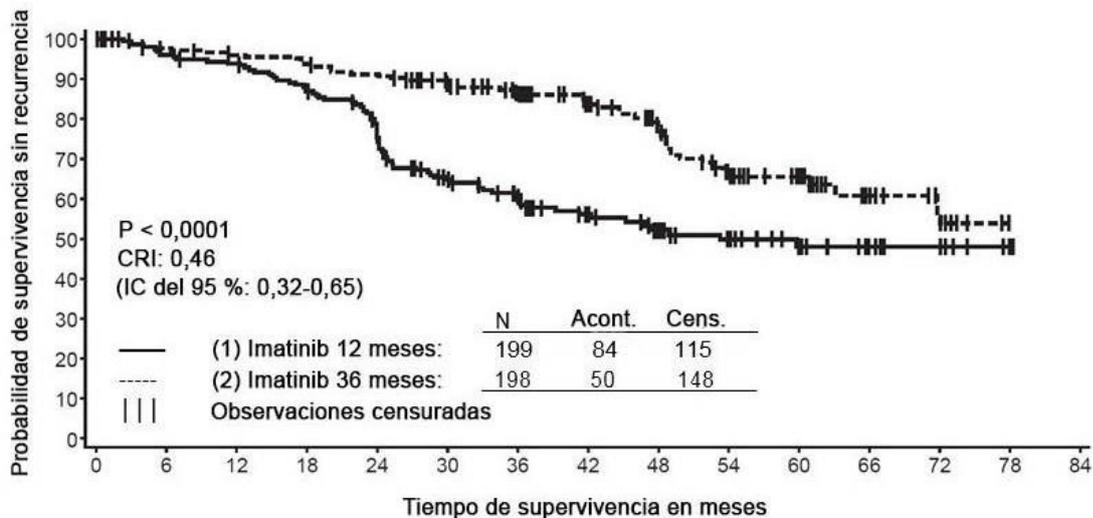
El número total de fallecimientos fue de 25 en el grupo de 12 meses de tratamiento y 12 en el grupo de 36 meses de tratamiento.

El tratamiento con imatinib durante 36 meses fue superior al tratamiento durante 12 meses en el análisis IT, es decir incluyendo a toda la población del estudio. En un análisis planificado de subgrupos por tipo de mutación, el CRI correspondiente a la SSR para el tratamiento de 36 meses de pacientes con mutaciones en el exón 11 fue de 0,35 [IC del 95 %: 0,22-0,56]. No es posible extraer conclusiones para otros subgrupos de mutaciones menos frecuentes debido al bajo número de acontecimientos observados.

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

SSR	Grupo de 12 meses de tratamiento	Grupo de 36 meses de tratamiento
	% (IC)	% (IC)
12 meses	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 meses	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 meses	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 meses	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 meses	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Supervivencia		
36 meses	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 meses	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 meses	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

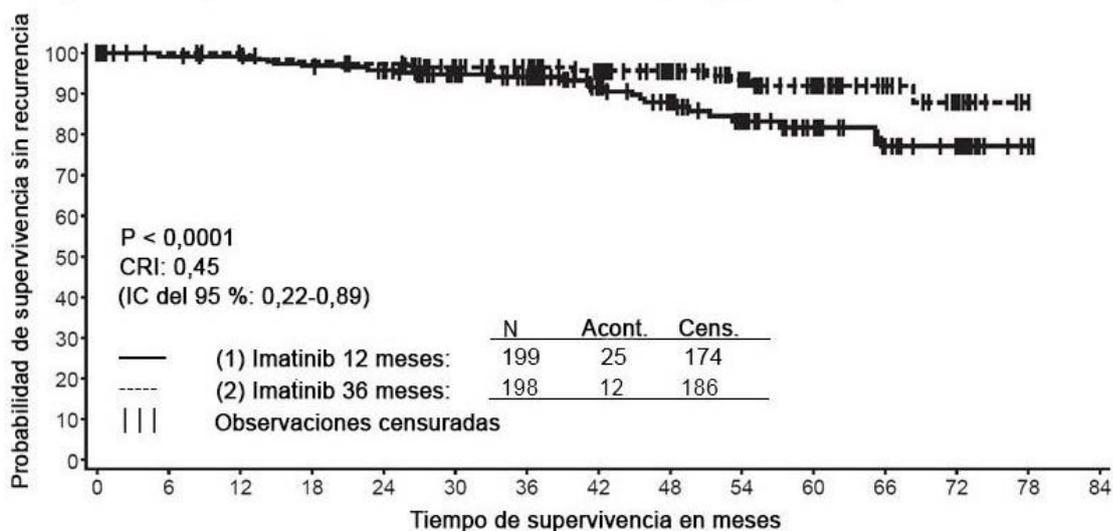
Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier para el criterio de valoración principal de la supervivencia sin recurrencia (población IT)



En riesgo: Acontecimientos

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

Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población IT)



En riesgo: Acontecimientos

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

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con GIST positivo para c-Kit. En 7 publicaciones se notificaron diecisiete (17) casos de pacientes con GIST (con o sin mutaciones de Kit y PDGFR). La edad de esos pacientes oscilaba entre los 8 y los 18 años, y el imatinib se administró en contextos tanto de tratamiento complementario como de metástasis en dosis que oscilaban entre los 300 y los 800 mg diarios. La mayoría de los pacientes pediátricos tratados por GIST carecían de datos que confirmaran mutaciones de c-Kit o PDGFR, lo que podría haber dado lugar a una mezcla de desenlaces clínicos.

Estudios clínicos en DFSP

En un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y abierto (estudio B2225), se incluyeron 12 pacientes con DFSP que fueron tratados con 800 mg diarios de imatinib. La edad de esos pacientes con DFSP oscilaba entre los 23 y los 75 años; el DFSP era metastásico, con recurrencia local tras una cirugía resectiva inicial,

y no se consideraba candidato a una nueva cirugía resectiva en el momento de la inclusión en el estudio. La prueba principal de la eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva. De los 12 pacientes incluidos en el estudio, respondieron 9, uno completamente y 8 parcialmente. Tres de los respondedores parciales fueron posteriormente liberados de la enfermedad mediante cirugía. La mediana de duración del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, con una duración máxima de 24,3 meses. En 5 informes de casos publicados se hablaba de 6 pacientes más con DFSP tratados con imatinib, con edades que oscilaban entre los 18 meses y los 49 años. Los pacientes adultos recogidos en la bibliografía publicada fueron tratados con bien 400 mg (4 casos) u 800 mg (1 caso) de imatinib diarios. Cinco (5) pacientes respondieron al tratamiento, 3 completamente y 2 parcialmente. La mediana de duración del tratamiento oscilaba en la bibliografía publicada entre 4 semanas y más de 20 meses. La translocación t(17:22)[(q22;q13)], o su producto génico, estaba presente en casi todos los respondedores al tratamiento con imatinib.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con DFSP. En 3 publicaciones se han notificado cinco (5) casos de pacientes con DFSP y reordenamientos génicos de *PDGFR*. Esos pacientes, cuya edad oscilaba entre recién nacidos y 14 años, recibieron imatinib en una dosis de 50 mg diarios o dosis que oscilaban entre los 400 y los 520 mg/m² diarios. Todos los pacientes obtuvieron una respuesta parcial y/o completa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética del imatinib

Se ha evaluado la farmacocinética del imatinib en un intervalo de dosis que va de los 25 a los 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos en plasma se analizaron el día 1 y bien el día 7 o el día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media del imatinib es del 98 %. Hubo una alta variabilidad entre pacientes en los niveles de AUC de imatinib en plasma tras una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida de alto contenido en grasas, la tasa de absorción del imatinib se redujo mínimamente (11 % de disminución de la C_{máx} y prolongación del t_{máx} en 1,5 horas), con una pequeña reducción del AUC (7,4 %), en comparación con las condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de una cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del fármaco.

Distribución

A concentraciones clínicamente significativas de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95 % en los experimentos realizados *in vitro*, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α , con poca unión a lipoproteínas.

Biotransformación

El principal metabolito circulante en los seres humanos es el derivado piperazínico N-desmetilado, que muestra una potencia *in vitro* similar a la del compuesto progenitor. El AUC plasmática correspondiente a este metabolito resultó ser tan solo un 16 % del AUC del imatinib. La unión a las proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es similar a la del compuesto progenitor.

El imatinib y el metabolito N-desmetilado juntos representaban en torno a un 65 % de la radiactividad circulante (AUC_(0-48h)). La radiactividad circulante restante consistía en varios metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que la CYP3A4 era la principal enzima del citocromo P450 humano catalizadora de la biotransformación del imatinib. De una serie de posibles medicamentos concomitantes (paracetamol, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea,

norfloxacina, penicilina V), solo la eritromicina (CI_{50} : 50 μ M) y el fluconazol (CI_{50} : 118 μ M) mostraron una inhibición del metabolismo del imatinib que podría tener relevancia clínica.

Se ha visto *in vitro* que el imatinib es un inhibidor competitivo de sustratos marcadores de la CYP2C9, la CYP2D6 y la CYP3A4/5. Los valores de K_i en microsomas hepáticos humanos fueron de 27, 7,5 y 7,9 μ mol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en los pacientes son de 2-4 μ mol/l; por lo tanto, es posible una inhibición del metabolismo mediado por la CYP2D6 o la CYP3A4/5 de fármacos coadministrados. El imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel, como resultado de una inhibición competitiva de la CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Este valor de K_i es muy superior a los niveles plasmáticos esperados de imatinib en pacientes; por lo tanto, no es de esperar ninguna interacción tras la administración conjunta de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

Según la recuperación de compuestos tras una dosis oral radiomarcada con ^{14}C de imatinib, aproximadamente el 81 % de la dosis se recuperó en un plazo de 7 días en las heces (68 % de la dosis) y la orina (13 % de la dosis). El imatinib inalterado suponía el 25 % de la dosis (5 % en orina, 20 % en heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética en plasma

Tras la administración por vía oral a voluntarios sanos, el valor de $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 18 horas, lo que sugiere que es apropiada la administración una vez al día. El aumento del AUC media con dosis crecientes fue lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de entre 25 y 1000 mg de imatinib tras su administración por vía oral. No hubo cambios en la cinética del imatinib con administraciones repetidas, y su acumulación fue de entre 1,5 y 2,5 veces en el estado de equilibrio cuando se administró una vez al día.

Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST, la exposición en el estado de equilibrio fue 1,5 veces superior a la observada en pacientes con LMC con la misma dosis (400 mg diarios). En un análisis preliminar de la farmacocinética poblacional en pacientes con GIST, se encontraron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que tenían una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética del imatinib. Valores más bajos de albúmina se traducían en un menor aclaramiento (CL/f); y niveles más altos de leucocitos se traducían en una reducción del CL/f. No obstante, esas asociaciones no son suficientemente pronunciadas como para justificar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría ocasionar potencialmente insuficiencia hepática y un metabolismo reducido.

Farmacocinética poblacional

En un análisis de la farmacocinética poblacional en pacientes con LMC, hubo un pequeño efecto de la edad sobre el volumen de distribución (12 % de aumento en pacientes > 65 años de edad). Este cambio no se considera clínicamente significativo. El efecto del peso corporal sobre el aclaramiento del imatinib es tal que en un paciente que pese 50 kg se esperaría un aclaramiento medio de 8,5 litros/hora, mientras que para un paciente que pese 100 kg el aclaramiento subiría a 11,8 litros/hora. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de la dosis en función de los kg de peso corporal. No hay ningún efecto del género sobre la cinética del imatinib.

Farmacocinética en niños

Al igual que en pacientes adultos, el imatinib se absorbió rápidamente tras su administración por vía oral a pacientes pediátricos en estudios tanto de fase I como de fase II. Su administración a niños en dosis de 260 y 340 mg/m²/día dio lugar a la misma exposición, respectivamente, que dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos. La comparación de los valores de $AUC_{(0-24)}$ del día 8 y el día 1 en el caso de la dosis de

340 mg/m²/día reveló una acumulación del fármaco de 1,7 veces tras la administración repetida una vez al día.

Según un análisis de la farmacocinética poblacional combinada en pacientes pediátricos con trastornos hematológicos (LMC, LLA Ph+ u otros trastornos hematológicos tratados con imatinib), el aclaramiento del imatinib aumenta con una superficie corporal (SC) creciente. Tras efectuar las correcciones oportunas para tener en cuenta el efecto de la SC, otros parámetros demográficos, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al imatinib. El análisis confirmó que la exposición al imatinib de pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos que recibieron 400 mg o 600 mg de imatinib una vez al día.

Alteración de la función de órganos

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa a través de los riñones. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con una función renal normal. El aumento es de aproximadamente entre 1,5 y 2 veces, que se corresponde con una elevación de 1,5 veces de la GAA plasmática, a la que el imatinib se une fuertemente. El aclaramiento farmacológico de imatinib libre es probablemente similar entre pacientes con insuficiencia renal y aquellos con la función renal normal, ya que la excreción renal supone una vía de eliminación minoritaria para el imatinib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aunque los resultados del análisis farmacocinético mostraron que existe una variación entre sujetos considerable, la exposición media al imatinib no aumentó en pacientes con distintos grados de disfunción 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 preclínico del imatinib se evaluó en ratas, perros, monos y conejos.

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

El hígado era un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados de los niveles de transaminasas y ligeras disminuciones de los de colesterol, triglicéridos, proteína total y albúmina. No se observó ningún cambio histopatológico en el hígado de las ratas. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante 2 semanas, con elevación de enzimas hepáticas, necrosis hepatocelular, necrosis de conductos biliares e hiperplasia de conductos biliares.

Se observó toxicidad renal en monos tratados durante 2 semanas, con mineralización focal y dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular. En varios de esos animales se observaron elevaciones del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina. En ratas, se observó hiperplasia del epitelio de transición en la papila renal y la vejiga urinaria con dosis ≥ 6 mg/kg en el estudio de 13 semanas de duración, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. Con el tratamiento crónico con imatinib se observó una tasa aumentada de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas realizado en monos, no se pudo establecer un NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) con la dosis más baja de 15 mg/kg, aproximadamente un tercio de la dosis máxima en seres humanos de 800 mg en base a la superficie corporal. El tratamiento condujo a un empeoramiento de infecciones palúdicas, normalmente suprimidas en esos animales.

El imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames), un ensayo de células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y una prueba de micronúcleos de rata *in vivo*. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para el imatinib en un ensayo de células de mamífero *in vitro* (células de ovario de hámster chino) en cuanto a clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de

fabricación, que están asimismo presentes en el producto final, dan positivo en cuanto a mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de esos productos intermedios dio también positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad, realizado con ratas macho a las que se administró el fármaco durante 70 días antes del apareamiento, los pesos de los testículos y el epidídimo y el porcentaje de espermatozoides móviles se redujeron con una dosis de 60 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal. Ese resultado no se vio a dosis ≤ 20 mg/kg. Se observó asimismo una reducción entre ligera y moderada de la espermatogénesis en perros con dosis orales ≥ 30 mg/kg. Cuando se administró el fármaco a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el sexto día de gestación, no hubo ningún efecto ni sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. Con una dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tenían una pérdida fetal postimplantación significativa y un número reducido de fetos vivos. Ese resultado no se vio con dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio del desarrollo prenatal y postnatal en ratas con administraciones por vía oral, se observó una secreción vaginal roja en el grupo de 45 mg/kg/día el día 14 o 15 de la gestación. Con la misma dosis, aumentaron los números de crías mortinatas y de crías muertas entre los días 0 y 4 posparto. En la descendencia F₁, con el mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios disminuyeron desde el nacimiento hasta el sacrificio final, y el número de crías que cumplían el criterio de separación del prepucio disminuyó ligeramente. La fertilidad de la F₁ no se vio afectada, si bien se observó un mayor número de resorciones y un menor número de fetos viables con 45 mg/kg/día. El nivel sin efecto observable (NOEL) fue, tanto en las madres como en la generación F₁, de 15 mg/kg/día (una cuarta parte de la dosis máxima en seres humanos, que es de 800 mg).

El imatinib fue teratógeno en ratas cuando se administró durante la organogénesis en dosis ≥ 100 mg/kg, aproximadamente iguales a la dosis clínica máxima de 800 mg/día en base a la superficie corporal. Los efectos teratógenos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción de huesos frontales y ausencia de huesos parietales. Esos efectos no se vieron con dosis ≤ 30 mg/kg.

En el estudio de toxicología del desarrollo en ratas jóvenes (días 10 a 70 posparto) no se identificó ningún órgano diana nuevo con respecto a los órganos diana conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil, se observaron efectos sobre el crecimiento y retrasos en la apertura de la vagina y la separación del prepucio con una exposición aproximadamente de 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica promedio con la dosis más alta recomendada de 340 mg/m². Además, se observó mortalidad entre los animales jóvenes (en torno a la fase de destete) en aproximadamente el doble de la exposición pediátrica promedio con la dosis más alta recomendada de 340 mg/m².

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

Se observaron papilomas/carcinomas en las glándulas del prepucio/clítoris a partir de la dosis de 30 mg/kg/día, que representa aproximadamente 0,5 o 0,3 veces la exposición diaria en seres humanos (basado en AUC) con 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basado en AUC) con 340 mg/m²/día. El nivel sin efecto observable (NOEL) fue de 15 mg/kg/día. Los adenomas/carcinomas renales, los papilomas de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas suprarrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron con 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 1,7 o 1 veces la exposición diaria en seres humanos (basado en AUC) con 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basado en AUC) con 340 mg/m²/día. El nivel sin efecto observable (NOEL) fue de 30 mg/kg/día.

Todavía no se han discernido el mecanismo y la relevancia de estos hallazgos del estudio de carcinogenicidad en ratas para los seres humanos.

Hubo lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores en el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia y dilatación del corazón, conducentes a signos de insuficiencia cardiaca en algunos animales.

El principio activo imatinib representa un riesgo medioambiental para los organismos de los sedimentos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Talco

Óxido de hierro amarillo (E-172)

Macrogol

Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVDC/PE/PVC y aluminio. Un blíster contiene 10 comprimidos recubiertos con película.

Los envases contienen 60 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.,

Paseo de la Castellana 40,

planta 8, Madrid-28046,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85051

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

Fecha de la primera autorización- Enero 2021

Renovación de la autorización- Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024