

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib Tarbis 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película redondos, biselados y ranurados, de color blanco a blanquecino, grabados con una H en una cara y con un 19 en la otra, con el 1 y el 9 separados por la ranura.

Dimensiones: aproximadamente 7,15 mm x 3,3 mm

Los comprimidos pueden partirse en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imatinib Tarbis está indicado en el tratamiento de

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

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

Imatinib Tarbis está indicado para

- el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son candidatos a cirugía.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Para dosis de 400 mg y superiores (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible

un comprimido de 400 mg (divisible).

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

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, estos se pueden disolver 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. La suspensión debe administrarse inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido o comprimidos.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib en pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos $\geq 30\%$ en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente de la hepatoesplenomegalia.

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

Los aumentos de dosis de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en crisis blástica pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas graves y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia bajo las siguientes circunstancias: falta de respuesta hematológica satisfactoria después de al menos 3 meses de tratamiento; falta de respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética obtenida previamente. Tras el aumento de la dosis, deberá monitorizarse minuciosamente a los pacientes debido al potencial de una mayor incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

Posología para LMC en niños

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de 340 mg/m^2 al día en niños con LMC en crisis blástica (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, la dosis puede dividirse en dos administraciones: una por la mañana y otra por la noche. En la actualidad, la recomendación posológica se basa en un pequeño número de pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2). No hay experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m^2 diarios a 570 mg/m^2 diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia no relacionados con la leucemia bajo las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); falta de respuesta hematológica satisfactoria después de al menos 3 meses de tratamiento, falta de respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética obtenida previamente. Tras el aumento de la dosis, deberá monitorizarse minuciosamente a los pacientes debido al potencial de una mayor incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

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

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

mejores resultados.

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

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis diaria de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP

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

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

Posología para SHE/LEC

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

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

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

Posología para DFSP

La dosis recomendada de Imatinib en pacientes adultos con DFSP es de 800 mg/día.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o > 5 veces el LSNI en las transaminasas hepáticas, imatinib deber interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a $< 1,5$ veces el LSNI y los niveles de transaminasas a $< 2,5$ veces el LSNI. El tratamiento con imatinib puede entonces continuarse con una dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg, o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg; y en niños de 340 a $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$.

Reacciones adversas hematológicas

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

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
--------------------------------	--	---

SMD/SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa). Ante la recurrencia de RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a una dosis reducida de 300 mg.
LMC en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (biopsia o aspirado de médula ósea). Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 400 mg. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir nuevamente a 300 mg. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l, y luego reanudar el tratamiento a una dosis de 300 mg.
Crisis blástica pediátrica (dosis inicial de 340 mg/m ²)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (biopsia o aspirado de médula ósea). Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m ² . Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir nuevamente a 200 mg. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l, y luego reanudar el tratamiento a una dosis de 200 mg/m ² .
DFSP (at dose 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. Reanudar el tratamiento con imatinib a una dosis de 600 mg. Ante la recurrencia de RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a una dosis reducida de 400 mg.

RAN = Recuento absoluto de neutrófilos
^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

Poblaciones especiales

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

No se ha establecido en ensayos clínicos la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP y SHE/LEC. Los datos publicados actualmente disponibles se resumen en la sección

5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática: Imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima diaria recomendada de 400 mg. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Clasificación de la disfunción hepática:

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

LSNI = límite superior normal institucional AST = aspartato aminotransferasa

Insuficiencia renal: Los pacientes con disfunción renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se coadministra imatinib con otros medicamentos existe el potencial de interacciones farmacológicas. Se debe tener precaución al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver sección 4.5), sustratos de CYP3A4 con estrecha ventana terapéutica (p.ej. ciclosporina, pimocida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos (ver sección 4.5).

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de que fracase la terapia. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de imatinib con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento de reemplazo con levotiroxina (ver sección 4.5). En estos pacientes deberán controlarse minuciosamente los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y solo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Debe tenerse en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar

lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de lesiones hepáticas, incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de altas dosis de quimioterapia, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia con asociación conocida con la disfunción hepática (ver secciones 4.5 y 4.8).

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención grave de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib, por lo que es muy aconsejable pesar a los pacientes con regularidad.

Deberá investigarse minuciosamente todo aumento de peso rápido e inesperado, y si se considera necesario, deberán implementarse medidas terapéuticas y tratamientos complementarios. En los ensayos clínicos, hubo un aumento en la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes previos de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda han estado asociados con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible mediante la administración de corticoesteroides sistémicos, medidas de tratamiento circulatorio complementario y la interrupción temporal de imatinib. Puesto que con imatinib se han notificado reacciones adversas cardíacas con poca frecuencia, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

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

Hemorragia gastrointestinal

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

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido la reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de recibir estos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que necesitaron un trasplante de hígado o tuvieron consecuencias mortales.

Los pacientes se deben someter a análisis para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con imatinib. Debe consultarse a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y en pacientes con resultado positivo en un análisis de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con imatinib deben monitorizarse minuciosamente para detectar signos y síntomas de infección por VHB activa a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizado el mismo (ver sección 4.8).

Microangiopatía trombótica

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL han estado asociados con microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo informes de casos individuales con imatinib (ver sección 4.8). Si se obtienen resultados de laboratorio o clínicos asociados con MAT en un paciente tratado con imatinib, 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 suben cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con imatinib.

Análisis de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse recuentos sanguíneos completos con regularidad. El tratamiento con imatinib en pacientes con LMC ha estado asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o en crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede interrumpirse o reducirse la dosis, tal como se recomienda en la sección 4.2.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe monitorizarse con regularidad en pacientes tratados con imatinib.

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

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

Población pediátrica

Se han recibido informes de casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento infantil. Por lo tanto, se recomienda una minuciosa monitorización del crecimiento de los niños tratados con imatinib (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Las sustancias que inhiben la actividad de las isoenzimas CYP3A4 del citocromo P450 (p. ej. inhibidores de la proteasa, como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir;

antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos, como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Se produjo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en personas sanas cuando fue coadministrado con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

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

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina 600 mg seguidas de una dosis única de 400 mg de imatinib produjo una reducción en la $C_{m\acute{a}x}$, y AUC_(0-∞) de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos, como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de imatinib disminuyó en un 73% en comparación con pacientes que no tratados con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede alterar imatinib

Imatinib aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con una estrecha ventana terapéutica (p. ej. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueadores de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Dado el mayor riesgo de sangrado conocido en combinación con el uso de imatinib (p.ej. hemorragia), los pacientes que necesiten anticoagulantes deberán tratarse con heparina de bajo peso molecular o estándar, en lugar de derivados cumarínicos como la warfarina,

In vitro, imatinib inhibe la actividad del la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a concentraciones similares a las que afectan a la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). No parece necesitarse ajustes de dosis cuando imatinib se coadministra con sustratos de CYP2D6. Sin embargo, se recomienda precaución con sustratos de CYP2D6 con una estrecha ventana terapéutica, como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la monitorización clínica.

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

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

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina puede disminuir la exposición plasmática a levotiroxina cuando se coadministra con imatinib (ver sección 4.4). Por lo tanto, se recomienda precaución. No obstante, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

Existe experiencia clínica con la coadministración de imatinib con quimioterapia en pacientes de LLA Ph+ (ver sección 5.1), pero las interacciones farmacológicas entre imatinib y regímenes de quimioterapia no

están bien caracterizadas. Pueden aumentar los efectos adversos de imatinib, p.ej. hepatotoxicidad, mielosupresión o demás, y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una mayor hepatotoxicidad (ver sección 4.8). Por tanto, el uso de imatinib en combinación requiere precaución especial.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase de pos comercialización se ha informado de abortos espontáneos y anormalidades congénitas en niños de mujeres que habían tomado imatinib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3) y se desconoce el riesgo para el feto. No debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que fuese evidentemente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, deberá informarse a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en período de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. Se ha determinado que la proporción leche-plasma, estudiada en una sola paciente, es de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, lo que sugiere una mayor distribución del metabolito en la leche. Si se considera la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de ingesta de leche por parte de los lactantes, se espera que la exposición total sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de la exposición de un lactante a dosis bajas de imatinib, las mujeres que toman imatinib no deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad

En estudios no clínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras (ver sección 5.3). No se han realizado estudios en pacientes tratados con imatinib ni de su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deberán consultar a su médico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de neoplasias pueden presentar un cuadro médico confuso que dificulta la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción de un medicamento debido a las reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica avanzada tras el fracaso del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fracaso del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación bajo investigación debido a reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente se deba a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no reseccable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3 / 4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intratumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La ubicación del tumor gastrointestinal puede haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser graves y, a veces tener consecuencias fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) en ambos cuadros clínicos fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, descritos principalmente como edemas periorbitales o de las extremidades inferiores. Sin embargo, estos edemas rara vez fueron graves, y pudieron tratarse con diuréticos, otros tratamientos complementarios o con la reducción la dosis de imatinib.

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

Las reacciones adversas misceláneas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como «retención de líquido». Estas reacciones pueden normalmente tratarse mediante la interrupción temporal del tratamiento con imatinib y la administración de diuréticos y otras medidas terapéuticas complementarias. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o importar riesgo para la vida: varios pacientes en crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales en relación con la seguridad.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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).

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

Las reacciones adversas y sus frecuencias presentadas en la Tabla 1 se basan en los estudios principales para el registro del fármaco.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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>	Shock 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>	Hipokalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperkalemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones 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>	Aumento de la presión intracraneal, 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 orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, taponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, 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 pleural, 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, sequedad de la boca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción ilíaca/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia hepática ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<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 en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras:</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario 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 en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras:</i>	Aumento de amilasa sérica

- * Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente durante la experiencia postcomercialización con imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en desarrollo, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y los estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican en base a una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.
- 1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
- 2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3 Basándose en los resultados por año/paciente, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- 5 El derrame pleural se notificó con mayor frecuencia en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada y LMC en 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 insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
- 9 Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.
- 10 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- 11 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Anormalidades en los análisis de laboratorio

Hematología

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

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

Bioquímica

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

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica e insuficiencia hepática, algunos con consecuencias fatales, incluyendo un paciente tratado con alta dosis de paracetamol.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de la hepatitis B relacionada con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que llevaron a un trasplante de hígado o tuvieron consecuencias fatales (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

Población adulta

1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

6400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.

8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un varón de 3 años expuesto a una dosis única de 400 mg experimentó vómitos, diarrea y anorexia y otro varón de 3 años expuesto a una dosis única de 980 mg experimentó una disminución del recuento de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente permanecer bajo observación y recibir el tratamiento complementario

apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células madre (FCM), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y FCM. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de 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 del PDGF. Imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células generada por la desregulación de la actividad de PDGFR y de Abl quinasa.

Ensayos clínicos en leucemia mieloide crónica

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

Un ensayo de fase II de gran envergadura, internacional, abierto y no controlado se llevó a cabo con pacientes de LMC cromosoma Filadelfia positiva (Ph +), en fase de crisis blástica. Además, se ha tratado a niños en dos ensayos de fase I y un ensayo de fase II.

En el ensayo clínico el 38% de los pacientes eran ≥ 60 años y el 10–12% de los pacientes eran ≥ 70 años.

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

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, notificada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia (o sea, eliminación de los blastos de la médula ósea y la sangre, sin una total recuperación de los recuentos de sangre periféricas como para respuesta completa) o vuelta a la fase crónica de la LMC. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (36% de los pacientes no tratados previamente y 22% de los pacientes previamente tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33%) en comparación con

los pacientes tratados con 400 mg (16%, p=0,0220). La mediana estimada de supervivencia de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente.

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

Tabla 2 Respuesta en el ensayo de LMC en adultos

	Estudio 0102 Datos a los 38 meses Crisis mieloide blástica (n=260)
	% de pacientes (IC 95%)
Respuesta hematológica ¹ Respuesta hematológica completa (RHC) Sin evidencia de leucemia (NEL) Retorno a la fase crónica (RFC)	31% (25,2–36,8) 8% 5% 18%
Respuesta citogenética mayor ² Completa (Confirmada ³) [95% IC] Parcial	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%

¹**Criterio de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas tras ≥ 4 semanas):**

RHC: [RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l, plaquetas ≥ 100 x 10⁹/l, sin blastos en sangre, blastos en la médula ósea < 5% y sin enfermedad extramedular]

NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l

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

MO = médula ósea, SP = sangre periférica

²**Criterio de respuesta citogenética:**

Una respuesta mayor combina tanto la respuesta completa como la parcial: completa (0% de metafases Ph +), parcial (1–35%)

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

Ensayos clínicos en LLA Ph+

LLA Ph+ de diagnóstico reciente: En un ensayo controlado (ADE10) de imatinib frente a quimioterapia de inducción en 55 pacientes de diagnóstico reciente de 55 o más años de edad, imatinib utilizado como agente único indujo una tasa de respuesta hematológica completa significativamente mayor que la quimioterapia (96,3% frente a 50%; p=0,0001). Cuando se administró tratamiento de rescate con imatinib a pacientes que no respondieron o con respuesta baja a la quimioterapia, se observó que 9 (81,8%) de 11 pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa. Este efecto clínico se asoció con una reducción mayor en los transcritos bcr-abl en los pacientes tratados con imatinib que en el grupo con quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento (p=0,02). Todos los pacientes recibieron imatinib y quimioterapia de consolidación (ver Tabla 3) tras la inducción y los niveles de transcritos bcr-abl fueron idénticos en ambos

grupos a las 8 semanas. Tal como se esperaba, dado el diseño del estudio, no se observó diferencia en la duración de la remisión, en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global, si bien los pacientes con respuesta molecular completa y con enfermedad residual mínima mostraron mejores resultados en cuanto a la duración de la remisión ($p=0,01$) y la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,02$).

Los resultados observados en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ de diagnóstico reciente en cuatro ensayos clínicos no controlados (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) son acordes con los resultados descritos anteriormente. Imatinib en combinación con quimioterapia de inducción (ver Tabla 3) mostró una tasa de respuesta hematológica completa del 93% (147 de 158 pacientes evaluables) y una importante tasa de respuesta citogenética del 90% (19 de 21 pacientes evaluables). La tasa de respuesta molecular completa fue del 48% (49 de 102 pacientes evaluables). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) excedieron constantemente 1 año y fueron superiores al control histórico (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) en dos estudios (AJP01 y AUS01).

Tabla 3 Régimen de quimioterapia usado en combinación con imatinib

Estudio ADE10	
Prefase	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; CP 200 mg/m ² IV, días 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, día 1
Inducción a la remisión	DEX 10 mg/m ² oral, días 6-7, 13-16; VCR 1 mg IV, días 7, 14; IDA 8 mg/m ² IV (0,5 h), días 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² IV(1 h) día 1; Ara-C 60 mg/m ² IV, días 22-25, 29-32
Terapia de consolidación I, III, V	MTX 500 mg/m ² IV (24 h), días 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, días 1-20
Terapia de consolidación II, IV	Ara-C 75 mg/m ² IV (1 h), días 1-5; VM26 60 mg/m ² IV (1 h), días 1-5
Estudio AAU02	
Terapia de inducción (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicina 30 mg/m ² IV, días 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosis total IV, días 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² IV, días 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² oral, días 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, días 1-28; MTX 15 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22
Consolidación (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h IV(3 h), días 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² IV días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, día 1
Estudio ADE04	
Prefase	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; CP 200 mg/m ² IV, días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1
Terapia de inducción I	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; VCR 2 mg IV, días 6, 13, 20; Daunorubicina 45 mg/m ² IV, días 6-7, 13-14
Terapia de inducción II	CP 1 g/m ² IV (1 h), días 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² IV (1 h), días 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, días 26-46
Terapia de consolidación	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; Vindesina 3 mg/m ² IV, día 1; MTX 1,5 g/m ² IV (24 h), día 1; Etopósido 250 mg/m ² IV (1 h) días 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² IV (3 h, cada 12 h), día 5
Estudio AJP01	

Terapia de inducción	CP 1,2 g/m ² IV (3 h), día 1; Daunorubicina 60 mg/m ² IV (1 h), días 1-3; Vincristina 1,3 mg/m ² IV, días 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m ² /día oral
Terapia de consolidación	Ciclo de quimioterapia alternando altas dosis de quimioterapia con MTX 1 g/m ² IV (24 h), día 1, y Ara-C 2 g/m ² IV (cada 12 h), días 2-3, durante 4 ciclos
Mantenimiento	VCR 1,3 g/m ² IV, día 1; Prednisolona 60 mg/m ² oral, días 1-5
Estudio AUS01	
Terapia de inducción-consolidación	Régimen hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² IV (3 h, cada 12 h), días 1-3; Vincristina 2 mg IV, días 4, 11; Doxorubicina 50 mg/m ² IV (24 h), día 4; DEX 40 mg/día los días 1-4 y 11-14, alternado con MTX 1 g/m ² IV (24 h), día 1, Ara-C 1 g/m ² IV (2 h, cada 12 h), días 2-3 (8 ciclos en total)
Mantenimiento	VCR 2 mg IV mensualmente durante 13 meses; Prednisolona 200 mg oral, 5 días al mes durante 13 meses
Todos los regímenes de tratamiento incluyen la administración de esteroides para la profilaxis de SNC.	
Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: tenipósido; VCR: vincristina; IDA: idarubicina; IV: intravenoso	

Pacientes pediátricos: En el ensayo I2301 se incluyeron un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y pacientes adultos jóvenes (de 1 a 22 años de edad) con LLA Ph+ en un ensayo fase III no aleatorizado, de cohorte secuencial, multicéntrico, abierto, que se trataron con imatinib (340 mg/m²/día) en combinación con quimioterapia intensiva tras el tratamiento de inducción. Imatinib se administró intermitentemente en las cohortes 1-5, con una duración creciente y un inicio más temprano de imatinib de cohorte en cohorte; la cohorte 1 recibió la menor intensidad de dosis de imatinib y la cohorte 5 la mayor (la duración más prolongada de días con tratamiento continuo diario con imatinib durante los primeros cursos de tratamiento con quimioterapia). La exposición diaria continua a imatinib de forma temprana en el curso de tratamiento en combinación con quimioterapia en los pacientes de la cohorte 5 (n=50) aumentó la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 años comparado con los controles históricos (n=120), que recibieron la quimioterapia estándar sin imatinib (69,6% frente a 31,6% respectivamente). La SG estimada a los 4-años en los pacientes de la cohorte 5 fue de 83,6% comparado con 44,8% en los controles históricos. 20 pacientes de los 50 (40%) en la cohorte 5 recibieron un trasplante de células hematopoyéticas.

Tabla 4 Régimen de quimioterapia utilizado en combinación con imatinib en el estudio I2301

Bloque 1 de consolidación (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 1-5 Ifosfamida (1,8 g/m ² /día, IV): días 1-5 MESNA (dosis 360 mg/m ² c/3h, x 8 dosis/día, IV): días 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 6-15 o hasta RAN > 1500 post nadir Metotrexato IT (ajustado por edad): día 1 SOLO Terapia triple IT (ajustada por edad): día 8, 15
Bloque 2 de consolidación (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m ² a la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o PO c/6h x 6 dosis)iii: Días 2 y 3 Terapia triple IT (ajustada por edad): día 1 ARA-C (dosis 3 g/m ² c/12 h x 4, IV): días 2 y 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 4-13 o hasta RAN > 1500 post nadir

<p>Bloque 1 de reinducción (3 semanas)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/día, IV): días 1, 8, y 15 DAUN (45 mg/m²/día, bolo IV): días 1 y 2 CPM (dosis 250 mg/m² c/12h x 4 dosis, IV): días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m², IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN > 1500 post nadir Terapia triple IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m²/día, PO): días 1-7 y 15-21</p>
<p>Bloque 1 de intensificación (9 semanas)</p>	<p>Metotrexato (5 g/m² durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m² a la hora 36, IV; 15 mg/m² IV o PO c/6h x 6 dosis)iii: Días 2, 3, 16, y 17 Terapia triple IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m²/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m²/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m²/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m², c/12h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m², IM): día 44</p>
<p>Bloque 2 de reinducción (3 semanas)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m²/día, bolo IV): días 1 and 2 CPM (dosis 250 mg/m² c/12h x 4 dosis, IV): Días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m², IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN > 1500 post nadir Terapia triple IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m²/día, PO): días 1-7 y 15-21</p>
<p>Bloque 2 de intensificación (9 semanas)</p>	<p>Metotrexato (5 g/m² durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m² a la hora 36, IV; 15 mg/m² IV o PO c/6h x 6 dosis)iii: días 2, 3, 16, y 17 Terapia triple IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m²/día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m²/día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m²/día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m², c/12h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m², IM): día 44</p>
<p>Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclos 1-4</p>	<p>MTX (5 g/m² durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m² a la hora 36, IV; 15 mg/m² IV o PO c/6h x 6 dosis)iii: días 2 y 3 Terapia triple IT (ajustada por edad): días 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m²/día PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/día, PO): días 8-28 Metotrexato (20 mg/m²/semana, PO): días 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): días 29-33 CPM (300 mg/m², IV): días 29-33 MESNA IV días 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 34-43</p>
<p>Mantenimiento (ciclos de 8-semanas) Ciclo 5</p>	<p>Irradiación craneal (Bloque 5 solo) 12 Gy en 8 fracciones para todos los pacientes que son CNS1 y CNS2 en el momento del diagnóstico 18 Gy en 10 fracciones para pacientes que son CNS3 en el momento del diagnóstico VCR (1,5 mg/m²/día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m²/día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/día, PO): días 11-56 (Retirar 6-MP durante los 6-10 días de irradiación craneal empezando en el día 1 del Ciclo 5. Iniciar 6-MP el primer día tras completar la irradiación craneal) Metotrexato (20 mg/m²/semana, PO): días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

Mantenimiento (ciclos de 8-semanas) Ciclos 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, PO): días 1-56 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
---	---

G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos, VP-16 = etopósido, MTX = metotrexato, IV = intravenoso, SC = subcutáneo, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabina, CPM = ciclofosfamida, VCR = vincristina, DEX = dexametasona, DAUN = daunorubicina, 6-MP = 6-mercaptopurina, E.Coli L-ASP = L-asparaginasa, PEG-ASP = PEG asparaginasa, MESNA= 2-mercaptoetano sulfonato de sodio, iii= o hasta que el nivel de MTX sea < 0,1 µM, c/6h = cada 6 horas, Gy= Gray

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

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

Ensayos clínicos en SMD/SMP

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

Asimismo, se informó de unos 24 pacientes con SMD/SMP adicionales en 13 publicaciones. De ellos, 21 pacientes se trataron con 400 mg de imatinib diarios, mientras los otros 3 pacientes recibieron dosis más bajas. En 11 pacientes se detectaron reordenamientos del gen PDGFR, 9 de los cuales alcanzaron una RHC y 1 una RHP. La edad de estos pacientes fue de 2 a 79 años. En una publicación reciente con una actualización de la información de 6 de estos 11 pacientes reveló que todos estos pacientes siguieron en remisión citogenética (rango 32-38 meses). La misma publicación aportó datos de seguimiento a largo plazo de 12 pacientes con SMD/SMP con reordenamientos del gen PDGFR (5 pacientes del estudio B2225). Estos pacientes se trataron con imatinib durante una mediana de 47 meses (intervalo de 24 días a 60 meses). En 6 de estos pacientes el seguimiento ahora supera los 4 años. De estos, 11 pacientes alcanzaron una RHC rápida; 10 mostraron una resolución completa de las anomalías citogenéticas y una disminución o desaparición de los transcritos de fusión medidos por RT-PCR. Las respuestas hematológicas y citogenéticas se han mantenido durante una mediana de 49 meses (intervalo de 19 a 60) y 47 meses (intervalo de 16 a 59), respectivamente. La supervivencia global es de 65 meses desde el diagnóstico (intervalo 25 a 234). La administración de imatinib a pacientes sin la translocación genética generalmente no aporta una mejoría.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SMD/SMP. En 4 publicaciones se informó de 5 pacientes con SMD/SMP asociado con reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre 3 meses y 4 años, y imatinib se administró en dosis de 50 mg diarios o de 92,5 a 340 mg/m²

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

Ensayos clínicos en SHE/LEC

Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de fase II (estudio B2225) para evaluar imatinib en diversas poblaciones de pacientes que sufrían enfermedades con peligro de muerte asociadas con proteínas tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. En este estudio, 14 pacientes con SHE/LEC se trataron con 100 mg a 1.000 mg de imatinib diarios. Otros 162 pacientes con SHE/LEC, notificados en 35 informes de casos publicados y casos graves recibieron imatinib en dosis de 75 mg a 800 mg diarios. Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de la población total de 176 pacientes. En 61 de estos 117 pacientes se identificaron quinasas de fusión FIP1L1-PDGFR α . En otros 3 informes publicados, se hallaron 4 pacientes adicionales con SHE FIP1L1-PDGFR α positiva. Los 65 pacientes positivos para la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α alcanzaron una RHC que se mantuvo durante meses (intervalo de 1+ a 44+ meses, datos censurados en el momento del informe). Tal como se informa en una publicación reciente, 21 de estos 65 pacientes también alcanzaron la remisión molecular completa con una mediana de seguimiento de 28 meses (intervalo de 13 a 67 meses). La edad de estos pacientes fue de 25 a 72 años. Además, los investigadores en los informes de casos notificaron mejoras en la sintomatología y en otras anomalías de disfunción de órganos. Se informó de mejoras en los sistemas orgánicos cardíaco, nervioso, piel/tejido subcutáneo, respiratorio/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tejido conectivo/vascular, y gastrointestinal.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SHE/LEC. En 3 publicaciones se informó de tres (3) pacientes con SHE/LEC asociado con reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre 2 y 16 años y se administró imatinib en dosis de 300 mg/m² diarios o dosis de 200 a 400 mg diarios. Todos los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa y/o respuesta molecular completa.

Ensayos clínicos en DFSP

Se realizó un ensayo clínico (estudio B2225) multicéntrico, abierto, de fase II con 12 pacientes con DFSP tratados con 800 mg diarios de imatinib. Las edades de los pacientes con DFSP fueron de 23 a 75 años; el DFSP era metastásico, localmente recurrente tras una cirugía resectiva inicial sin considerarse adecuado para otra cirugía resectiva en el momento de incorporarse al estudio. El criterio primario de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetivas. De los 12 pacientes incluidos, 9 respondieron, 1 por completo y 8 parcialmente. De los respondedores parciales, 3 quedaron libres de enfermedad después de someterse a cirugía. La mediana de duración del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, con una duración máxima de 24,3 meses. Se informó de otros 6 pacientes con DFSP tratados con imatinib en 5 informes de casos publicados, con edades de entre 18 meses y 49 años. Los pacientes adultos de la literatura publicada se trataron con 400 mg (4 casos) u 800 mg (1 caso) de imatinib diarios. Un total de 5 pacientes respondió: 3 por completo y 2 parcialmente. La mediana de duración del tratamiento en la literatura publicada fue de entre 4 semanas y más de 20 meses. En casi todos los respondedores al tratamiento con imatinib se observó la translocación t(17:22) [(q22;q13)], o el producto de su gen.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con DFSP. En 3 publicaciones se informó de 5 pacientes con DFSP y reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre neonatos y 14 años, a quienes se administró imatinib en dosis de 50 mg diarios o dosis entre 400 y 520 mg/m² diarios. Todos los pacientes respondieron de forma parcial y/o completa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de imatinib

La farmacocinética de imatinib se ha evaluado en un rango de dosis de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos en el plasma se analizaron en el día 1 y en el día 7 o el día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían estabilizado.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Los resultados *in vitro* mostraron que CYP3A4 es la principal enzima humana del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De toda una serie de medicamentos concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacin, penicilina V) solo eritromicina (IC_{50} 50 μM) y fluconazol (IC_{50} 118 μM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

In vitro imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2–4 $\mu\text{mol/l}$, y en consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los fármacos coadministrados. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5- fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva de CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, y por lo tanto, no se espera que haya interacciones relacionadas con la coadministración de 5- flurouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

Basándonos en la recuperación del compuesto o compuestos tras una dosis oral de imatinib marcado en C^{14} , aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en las heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

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

Farmacocinética de la población

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

ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de imatinib.

Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosis de 260 y 340 mg/m²/día en niños produjo una exposición similar a la de las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC₍₀₋₂₄₎ en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m²/día mostró una acumulación farmacológica de 1,7 veces tras la dosificación repetida una vez al día.

Sobre la base del análisis farmacocinético de la población agrupada de pacientes pediátricos con trastornos hematológicos (LMC, LLA Ph+, u otros trastornos hematológicos tratados con imatinib), el aclaramiento de imatinib aumenta conforme al aumento de la superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de imatinib. El análisis confirmó que la exposición de imatinib en pacientes pediátricos tratados con 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) es similar a la de los pacientes adultos tratados con imatinib en dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) con la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de

800 mg basada en la superficie corporal). En estos animales el tratamiento empeoró las infecciones maláricas normalmente suprimidas.

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se evaluó en un ensayo *in vitro* de células bacterianas (test de Ames), en un ensayo *in vitro* de células de mamífero (linfoma de ratón) y en un análisis *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en un análisis *in vitro* de células de mamífero (ovario de hámster chino) para detectar clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

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

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

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

No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio de toxicología del desarrollo en ratas jóvenes (día 10 a 70 postparto) en relación con los órganos diana ya conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y la separación prepucial a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m². Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m².

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

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 o 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. El nivel sin efecto observado (NOAEL) fue de 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los

papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, y representaron aproximadamente 1,7 o 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. El nivel sin efecto observado (NOAEL) fue de 30 mg/kg/día.

Todavía no se ha determinado con claridad el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad con ratas.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Frasco de HDPE: 90 días a partir de su apertura inicial

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de conservación especiales.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Alu/Alu:

Tamaños de envase: 20, 60, 120 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE con tapa de polipropileno y gel de sílice desecante:

Tamaños de envase: 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020

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