



glivec<sup>®</sup>  
imatinib

## Ficha Técnica

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

**GLIVEC 100 mg** comprimidos recubiertos con película.

**GLIVEC 400 mg** comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

**GLIVEC 400 mg:** Cada comprimido recubierto con película contiene **400 mg** de imatinib (como mesilato).

Lista de excipientes, en 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Glivec® 100 mg: comprimido recubierto con película de color amarillo muy oscuro a naranja-pardo, redondo con la marca «NVR» en una cara y «SA» y ranura en la otra.

Glivec® 400 mg: comprimido recubierto con película de color amarillo muy oscuro a naranja-pardo, ovoide, biconvexo de bordes biselados con la marca «NVR» en una cara y «SL» en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Glivec está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.

Glivec también está indicado en el tratamiento de pacientes con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.

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

Glivec también está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.

En pacientes adultos, la efectividad de Glivec se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC y en las tasas de respuesta objetiva en GIST. La experiencia con Glivec en niños con LMC es muy limitada (véase apartado 5.1). No existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para ninguna de las dos enfermedades.

### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con LMC o GIST.

Para dosis de 400 mg y superiores (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible un comprimido de 400 mg (no divisible).

Para dosis distintas de 400 mg y 800 mg (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible un comprimido divisible de 100 mg

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. 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 mineral 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 para LMC

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

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

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

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

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

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Se recomiendan dosis de 260 mg/m<sup>2</sup> y 340 mg/m<sup>2</sup> al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas, respectivamente. Sin embargo, la dosis diaria total en niños no deberá exceder la dosis equivalente en adultos de 400

y 600 mg, respectivamente. El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede partirse la dosis en dos administraciones – una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos (véanse apartados 5.1 y 5.2). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 3 años de edad.

**Posología para GIST**

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

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

Actualmente no se dispone de datos basados en una resección gastrointestinal previa que apoyen las recomendaciones posológicas específicas para pacientes con GIST. La mayoría de los pacientes (98%) del ensayo clínico (véase apartado 5.2) habían sido sometidos a una resección previa. Para todos los pacientes del estudio, había transcurrido como mínimo un intervalo de dos semanas entre la resección y la administración de la primera dosis de Glivec. No obstante, no se pueden hacer recomendaciones adicionales basadas en este estudio.

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

**Ajuste de dosis para las reacciones adversas en pacientes con LMC y GIST**

*Reacciones adversas no hematológicas*

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de Glivec, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Glivec debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con Glivec puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg y en niños de 260 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día o de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

*Reacciones adversas hematológicas*

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

**Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia**

LMC fase crónica y GIST (dosis inicial 400 mg <sup>1</sup> )	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Glivec hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar Glivec a la dosis reducida de 300 mg <sup>2</sup> .
LMC fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 600 mg <sup>3</sup> )	<sup>4</sup> RAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Glivec a 400 mg <sup>1</sup> . 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg <sup>2</sup> . 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Glivec hasta que RAN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg <sup>2</sup> .
<p>RAN = Recuento absoluto de neutrófilos  <sup>1</sup> ó 260 mg/m<sup>2</sup> en niños  <sup>2</sup> ó 200 mg/m<sup>2</sup> en niños  <sup>3</sup> ó 340 mg/m<sup>2</sup> en niños  <sup>4</sup> que ocurra al menos después de un mes de tratamiento</p>		

**Uso en pediatría:** No existe experiencia en el uso de Glivec en niños menores de 3 años de edad. La experiencia con Glivec en la población pediátrica con LMC se limita a 14 pacientes con LMC en fase crónica y 4 pacientes con LMC en crisis blástica. No hay experiencia en niños o adolescentes con GIST.

**Insuficiencia hepática:** Imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse si el paciente desarrolla una toxicidad inaceptable (véanse apartados 4.4, 4.8 y 5.2).

**Clasificación de la función hepática**

Alteración hepática Leve	Pruebas de función hepática 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:** No se han realizado ensayos clínicos con Glivec en pacientes con función renal reducida (los ensayos excluyeron a pacientes con concentra-

ción de creatinina sérica más de dos veces el límite superior del rango normal). Imatinib y sus metabolitos no se excretan de forma significativa por vía renal. No se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento renal de imatinib es despreciable. Sin embargo, se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal severa.

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

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administra Glivec con otros medicamentos existe un potencial de interacciones entre fármacos (véase apartado 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 Glivec, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib (véase apartado 4.5).

El metabolismo de Glivec es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos (véanse apartados 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 notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) en aproximadamente 1–2% de los pacientes tratados con Glivec, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquéllos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

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

#### Pruebas de laboratorio

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

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

Glivec y sus metabolitos no se excretan por vía renal en una cantidad significativa (13%). Se sabe que el aclaramiento de creatinina se reduce con la edad, y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de Glivec.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo 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 sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre Glivec con inhibidores de la familia del CYP3A4.

#### Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib. La administración conjunta de 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 Glivec, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de Glivec, representa una reducción en la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{(0-\infty)}$  de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

#### Fármacos a los que Glivec puede alterar su concentración plasmática

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 Glivec con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej. ciclosporina o pimozida). Glivec puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolol-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar ya que la warfarina se metaboliza mediante el CYP2C9.

*In vitro*, Glivec inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 está potencialmente aumentada cuando se administran de forma conjunta con Glivec. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda precaución.

*In vitro*, Glivec inhibe la O-glucuronidación de paracetamol (valor  $K_i$  de 58,5 micromoles/l a niveles terapéuticos).

Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use Glivec y paracetamol de forma concomitante, especialmente con dosis altas de paracetamol.

### 4.6. Embarazo y lactancia

#### Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase apartado 5.3) y se desconoce el riesgo potencial para el feto. Glivec no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

#### Lactancia

Se desconoce si imatinib se excreta en la leche en humanos. En animales, imatinib y /o sus metabolitos se excretaron de forma extensa en la leche. Por lo tanto, las mujeres que están tomando Glivec no deben amamantar a sus hijos.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se han recibido notificaciones específicas, los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

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

Las reacciones adversas en pacientes con LMC y GIST fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el ensayo clínico de GIST, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3 / 4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (véase apartado 4.4). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas más comúnmente ( $\geq 10\%$ ) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de Glivec.

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

**Reacciones adversas:** Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por sistemas orgánicos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $>1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), nada frecuentes ( $>1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ), escasas ( $\leq 1/1.000$ ).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Nada frecuentes	Escasas
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	
<b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</b>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia febril	Pancitopenia, depresión de la médula ósea	
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		Anorexia	Deshidratación, hiperuricemia, hipocaliemia, aumento del apetito, disminución del apetito, gota, hipofosfatemia	Hipercaliemia, hiponatremia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Depresión, ansiedad, disminución de la libido	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio	Hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria	Edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones
<b>Trastornos oculares</b>		Conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa	Irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital	Edema macular, papiloedema, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, glaucoma
<b>Trastornos auditivos y laberínticos</b>			Vértigo, tinnitus	
<b>Trastornos cardíacos</b>			Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia	Derrame pericardial, pericarditis, taponamiento cardíaco
<b>Trastornos vasculares</b>			Hematomas, hipertensión, hipotensión, sofocos, enfriamiento periférico	Trombosis, embolismo

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Epistaxis, disnea	Derrame pleural, tos, dolor faringolaríngeo	Fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal	Distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, ulceración de la boca	Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, eructación, sequedad de boca	Colitis ileo, obstrucción intestinal, pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Aumento de enzimas hepáticas	Ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos</b>	Edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción	Edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudoración nocturna	Petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclisis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queilitis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas	Angioedema, erupciones vesiculares, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos</b>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia	Tumefacción de las articulaciones	Ciática, rigidez de las articulaciones y muscular	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Fallo renal, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria	
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>			Ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, menorragia, dolor en los pezones, disfunción sexual	
<b>Trastornos generales y condiciones en el punto de administración</b>	Retención de líquidos y edema, fatiga	Pirexia, debilidad, escalofríos	Malestar, hemorragia	Anasarca, hemorragia del tumor, necrosis tumoral
<b>Investigaciones</b>		Aumento de peso	Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatinofosfoquinasa sanguínea, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea	

#### Anormalidades en las pruebas de laboratorio

##### *Hematología*

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas  $\geq 750$  mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias ( $RAN < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenias (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59–64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (15% neutropenia y 8,5% 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% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Glivec, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento.

En pacientes con GIST se informó de anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

##### *Bioquímica*

El aumento severo de las transaminasas o de la bilirrubina no fue nada frecuente ( $< 3\%$  de los pacientes) en los pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0,5% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

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

#### **4.9. Sobredosis**

La experiencia con dosis superiores a 800 mg es limitada. Se han notificado casos aislados de sobredosificación con Glivec.

Un paciente con crisis mielóide blástica tomó 1.200 mg de Glivec durante 6 días de forma inadvertida y experimentó aumento de creatinina sérica de Grado

1, ascitis y aumento de los niveles de transaminasas hepáticas de Grado 2 y aumento de la bilirrubina de Grado 3. Se interrumpió temporalmente el tratamiento y en una semana se revertieron completamente todas las anomalías. El tratamiento se reanudó a la dosis de 400 mg sin recurrencia de problemas. Otro paciente desarrolló calambres musculares severos después de tomar 1.600 mg diarios de Glivec durante seis días. Tras la interrupción del tratamiento, se observó una resolución completa de los calambres musculares y el tratamiento se reanudó posteriormente.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteína tirosina-quinasa, código ATC: L01XX28

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

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

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), FCDP-R y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por FCDP y FCT. *In vitro*, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación *kit* activa.

#### Ensayos clínicos en leucemia mieloide crónica

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

Tres grandes ensayos fase II, internacionales, abiertos, no controlados se llevaron a cabo en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph +), en fase avanzada de la enfermedad, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph + o con 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, de fase III en pacientes con LMC Ph+ de diagnóstico reciente. Además, se han tratado niños en dos ensayos de fase I.

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

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

Se aleatorizaron un total de 1.106 pacientes, 553 en cada brazo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los dos brazos. La mediana de edad fue de 51 años (rango 18–70 años), con un 21,9% de los pacientes ≥ 60 años de edad. Hubo un 59% de hombres y un 41% de mujeres; los pacientes eran en un 89,9% caucásicos y en un 4,7% negros. La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 31 y 30 meses en los brazos de Glivec y IFN, respectivamente. 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 1. La respuesta hematológica completa, la respuesta citogenética mayor y la respuesta citogenética completa, así como la respuesta molecular mayor fueron significativamente superiores en el brazo de Glivec comparado con el brazo de IFN + Ara-C.

Con el seguimiento actualmente disponible, la tasa estimada de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 30 meses fue significativamente superior en el brazo de Glivec en comparación con el brazo de IFN (94,8% frente a 89,6%, p<0,0016). La tasa estimada de supervivencia sin la enfermedad a los 30 meses fue del 87,8% en el brazo de Glivec y del 68,3% en el brazo control. Se registraron 33 y 46 muertes en los brazos de Glivec e IFN, con una tasa estimada de supervivencia a los 30 meses de 94,6% y 91,6%, respectivamente (diferencia no significativa). La probabilidad de continuar libre de progresión a los 30 meses fue del 100% para los pacientes que estaban en respuesta citogenética completa con respuesta molecular mayor (≥3 reducción de logaritmos) a los 12 meses, comparado al 93% para los pacientes en respuesta citogenética completa pero sin respuesta molecular mayor, y un 82% para los pacientes que no estaban en respuesta citogenética completa en ese momento (p<0,001).

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.

**Tabla 1 Respuesta en el ensayo en LMC de diagnóstico reciente (datos a 30 meses)**

(Tasas de mejor respuesta)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Respuesta hematológica</b> Tasa RHC n (%) [95% IC]	527 (95,3%)* [93,2%, 96,9%]	308 (55,7%)* [51,4%, 59,9%]

<b>Respuesta citogenética</b>		
Respuesta mayor n (%) [95% IC]	482 (87,2%)* [84,1%, 89,8%]	127 (23,0%)* [19,5%, 26,7%]
RC completa n (%)	436 (78,8%)*	59 (10,7%)*
RC parcial n (%)	46 (8,3%)	68 (12,3%)
<b>Respuesta molecular</b>		
Respuesta mayor a 12 meses (%)	40%*	2%*
Respuesta mayor a 24 meses (%)	54%	NA**
<p>* p&lt;0,001, Test exacto de Fischer  ** datos insuficientes, sólo dos pacientes con muestras disponibles</p> <p><b>Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas deben confirmarse tras ≥ 4 semanas):</b> Leucocitos &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquetas &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, mielocitos+metamielocitos &lt; 5% en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos &lt; 20%, sin afectación extramedular</p> <p><b>Criterios de respuesta citogenéticos:</b> completo (0% Ph+ metafases), parcial (1–35%), menor (36–65%) o mínimo (66–95%). Una respuesta mayor (0–35%) combina respuestas parciales y completas.</p> <p><b>Criterio de respuesta molecular mayor:</b> en sangre periférica, después de 12 meses de tratamiento, una reducción ≥ 3 logaritmos en la cantidad de transcritos BCR-ABL (medidos por PCR transcriptasa reversa cuantitativa a tiempo real) respecto al basal estandarizado.</p>		

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

En este estudio el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% (confirmado en el 43%) de los pacientes (Tabla 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

**Fase acelerada:** se incluyeron 235 pacientes 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 2). De forma importante, el 27,7% de los pacientes también consiguieron una respuesta citogenética mayor, que fue completa en el 20,4% (confirmado en el 16%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg, la estimación actual para la mediana de la incidencia de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron 22,9 y 42,5 meses, respectivamente.

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

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o vuelta a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (36% de los pacientes no tratados previamente y 22% de los pacientes previamente 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 linfocítica blástica:** se incluyeron un número limitado de pacientes en los estudios de fase I (n=10). La tasa de respuesta hematológica fue del 70% con una duración de 2–3 meses.

**Tabla 2 Respuesta en los ensayos LMC**

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



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

RHC: Estudio 0110 [Recuento de leucocitos < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquetas < 450 x 10<sup>9</sup>/l, mielocitos+metamielocitos en sangre < 5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin implicación extramedular] y los estudios 0102 y 0109 [RAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, plaquetas ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, sin blastos en sangre, blastos en la médula ósea < 5% y sin enfermedad extramedular]

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

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 ambas, la respuesta completa y la parcial: completa (0% de metafases Ph +), parcial (1–35%)

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

**Pacientes pediátricos:** Un total de 26 pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad con LMC en fase crónica (n=11) o LMC en crisis blástica o leucemias agudas Ph+ (n=15) participaron en un ensayo de fase I de escalada de dosis. Se trataba de una población de pacientes fuertemente pretratados, ya que el 46% había recibido TMO previo y el 73% una poliquimioterapia previa. La mediana de edad fue de 12 años (rango 3 a 17). Entre los pacientes con LMC en fase crónica, el 27% se hallaban entre los 3–12 años de edad y el 60% de los pacientes en fase aguda se hallaban entre los 3–12 años de edad. Se trató a los pacientes con dosis de Glivec de 260 mg/m<sup>2</sup>/día (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/día (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/día (n=7) y 570 mg/m<sup>2</sup>/día (n=5). De los 9 pacientes con LMC en fase crónica y datos citogenéticos disponibles, 4 (44%) y 3 (33%) alcanzaron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, para una tasa de RCM del 77%. Ocho niños más (3 LMC, 4 leucemias agudas y 1 con LMC en fase de crisis blástica linfoide) fueron tratados en otro ensayo de fase I. Tres recibieron una dosis de 173 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, cuatro una dosis de aproximadamente 260 mg/m<sup>2</sup>/día, y uno una dosis de 360 mg/m<sup>2</sup>/día. Dos de los tres pacientes con LMC alcanzaron una respuesta citogenética completa. Entre el total de 34 pacientes, no hubo especiales hallazgos de seguridad en comparación con los ensayos en adultos.

**Ensayos clínicos en GIST**

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

La evidencia principal de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva. Se requerían tumores medibles en al menos un lugar de la enfermedad y una evaluación de la respuesta en base a los criterios del Southwestern Oncology Group (SWOG). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3 Mejor respuesta tumoral en el ensayo STIB2222 (GIST)**

Mejor respuesta	Todas las dosis (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) 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)
Desconocido	2 (1,4)

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

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

**5.2. Propiedades farmacocinéticas****Farmacocinética de Glivec**

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

**Absorción**

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

**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.

**Metabolismo**

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

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante (AUC<sub>(0-48h)</sub>). El resto de radioactividad circulan-

te correspondió a un número de metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (IC50 50 µM) y fluconazol (IC50 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

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

#### Eliminación

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

#### Farmacocinética plasmática

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

#### Farmacocinética en pacientes con GIST

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

#### Farmacocinética de la población

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

#### Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de un estudio de fase I, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños de 260 y 340 mg/m<sup>2</sup>/día alcanzó una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC<sub>(0-24)</sub> en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m<sup>2</sup>/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

#### Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal (véanse apartados 4.2, 4.4 y 4.8).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F<sub>1</sub>, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepuccial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F<sub>1</sub> no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F<sub>1</sub> fue 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y

ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis  $\leq$  30 mg/kg.

Los hallazgos en el tracto urogenital provenientes de un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas que recibieron dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día de imatinib mostraron adenomas/carcinomas renales, papilomas en la vejiga urinaria y papilomas/carcinomas en la glándula del prepucio y del clitoris. Actualmente se está realizando la evaluación de otros órganos en ratas.

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clitoris se observó a 30 y 60 mg/kg/día, representando aproximadamente de 0,5 a 4 ó de 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m<sup>2</sup>. El adenoma/carcinoma renal y el papiloma de la vejiga urinaria se observaron a la dosis de 60 mg/kg/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) para los diferentes órganos diana con lesiones neoplásicas fueron 15 mg/kg/día para la glándula del prepucio y del clitoris, y 30 mg/kg/día para el riñón y la vejiga urinaria.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Hipromelosa  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:  
Rojo óxido de hierro (E172)  
Amarillo óxido de hierro (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de PVC/alu.

Glivec® 100 mg comprimidos recubiertos con película. Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película. Glivec® 100 mg 60 comp PVP IVA: 1304,96€ .

Glivec® 400 mg comprimidos recubiertos con película. Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película. Glivec® 400 mg 30 comp PVP IVA: 2560,94€

### 6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Ningún requisito especial

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
REINO UNIDO

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GLIVEC 100 mg: EU/1/01/198/008

GLIVEC 400 mg: EU/1/01/198/010

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

11.11.2003

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08.07.2005

Con receta médica.

Reembolsable por el SNS.

Aportación reducida.

Diagnóstico Hospitalario.



Novartis Farmacèutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona