

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | GLIVEC® 400 mg (Mesilato de imatinib) |
| Forma farmacéutica: | Comprimido recubierto |
| Fortaleza: | 400 mg |
| Presentación: | Estuche por 3 blísteres de PVC/PE/PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza. |
| Fabricante, país: | 1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. 2. NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH, Wehr, Alemania. |
| Número de Registro Sanitario: | M-05-001-L01 |
| Fecha de Inscripción: | 3 de enero del 2005 |
| Composición: | |
| Cada comprimido recubierto contiene: | |
| Imatinib (equivalente a 478,0 mg de mesilato de imatinib) | 400,0 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses (NOVARTIS PHARMA STEIN AG) 12 meses (NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH) |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad. |

Indicaciones terapéuticas:

Glivec está indicado para el:

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) (véase la información relativa al uso pediátrico en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α (véase la información relativa al uso pediátrico en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.

Tratamiento de los pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).

Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de *c-KIT* o con estado mutacional desconocido de *c-KIT*.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).

Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico asociados a KIT (CD117), es decir, con TEGI KIT+.

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI KIT+.

Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes del CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (véase el apartado Interacciones).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotrópina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinófilico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran

corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos de carácter irreseccable o metastásico, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En

tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (véanse las reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de Glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CrCl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (CrCl < 20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Efectos indeseables:

El perfil toxicológico general de Glivec en los seres humanos se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica del producto. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) son: neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+ presentan reacciones adversas similares.

Las diferencias que se observan en los pacientes con leucemias Ph+ y con tumores sólidos son una mayor incidencia e intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y de hemorragias gastrointestinales e intratumorales en los pacientes con TEGI, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, los eventos gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en ambas poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como la obstrucción, la perforación y las úlceras gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Otros eventos adversos importantes observados tras la exposición a Glivec y que pueden guardar una relación causal con el medicamento son: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas y síndrome de lisis tumoral, así como retraso del crecimiento en los niños.

Según la severidad de las reacciones quizás sea preciso ajustar la dosis y en raras ocasiones puede que se justifique retirar el medicamento.

Las reacciones adversas (Tablas 2 y 3) se han ordenado por orden de frecuencia, primero figuran las más frecuentes, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); infrecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000) muy raras (< 1/10 000), incluidas las comunicaciones aisladas. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 2 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGI.

| | |
|---|--|
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuente | Insomnio |
| Infrecuente | Depresión, disminución de la libido, angustia |
| Raro | Confusión |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuente | Cefalea ² |
| Frecuente | Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia |
| Infrecuente | Migraña (jaqueca), somnolencia, síncope, neuropatía periférica, deterioro de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral |
| Raro | Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica |
| Trastornos oculares | |
| Frecuente | Edema palpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa |
| Infrecuente | Iritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular |
| Raro | Cataratas, glaucoma, papiledema |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Infrecuente | Vértigo, acúfenos, hipoacusia |
| Trastornos cardíacos | |
| Infrecuente | Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar |
| Raro | Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico |
| Trastornos vasculares⁴ | |
| Frecuente | Crisis vasomotoras, hemorragia |
| Infrecuente | Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| Frecuente | Diseña, epistaxis, tos |
| Infrecuente | Derrame pleural ⁵ , dolor laringofaríngeo, faringitis |
| Raro | Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuente | Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶ |
| Frecuente | Fiatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad bucal, gastritis |
| Infrecuente | Estomatitis, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis |
| Raro | Colitis, ileo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria) |
| Trastornos hepato biliares | |
| Frecuente | Aumento de enzimas hepáticas |
| Infrecuente | Hiperbilirubinemia, hepatitis, ictericia |
| Raro | Insuficiencia hepática ⁸ , necrosis hepática ⁹ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuente | Edema periorbitario, dermatitis o eccema o exantema |
| Frecuente | Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad |
| Infrecuente | Exantema pustuloso, contusiones, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, mayor predisposición a padecer hematomas, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, |

Tabla 2 Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEG1

| | |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | |
| Infrecuente | Herpes zóster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, septicemia |
| Raro | Micosis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Muy frecuente | Neutropenia, trombocitopenia, anemia |
| Frecuente | Pancitopenia, neutropenia febril |
| Infrecuente | Trombocitemia, linfocitopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía |
| Raro | Anemia hemolítica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuente | Anorexia |
| Infrecuente | Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia |
| Raro | Hiperpotasemia, hipomagnesemia |

| | |
|--|---|
| Raro | dermatitis exfoliativa, onicociasia, folliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas |
| | Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de coloración de las uñas, edema angioneurótico, exantema vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuente | Espasmos y calambres musculares, dolor osteomuscular que incluye mialgia, artralgia y dolor óseo ⁸ |
| Frecuente | Hinchazón articular |
| Infrecuente | Rigidez articular y muscular |
| Raro | Debilidad muscular, artritis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Infrecuente | Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, poliquistosis |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas | |
| Infrecuente | Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, irregularidad menstrual, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | |
| Muy frecuente | Edema y retención de líquido, fatiga |
| Frecuente | Debilidad, fiebre (pirexia), anasarca, escoliosis moderados, escoliosis intensos |
| Infrecuente | Dolor torácico, malestar general |
| Pruebas complementarias | |
| Muy frecuente | Aumento de peso |
| Frecuente | Disminución de peso |
| Infrecuente | Aumento de creatinina, de creatina-fosfoquinasa, de lactato-deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina en sangre |
| Raro | Aumento de amilasa en sangre |

- 1 La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGI.
- 2 La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGI.
- 3 A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.
- 4 Las crisis vasomotoras fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) más frecuentes en los pacientes con TEGI y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).
- 5 El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGI y en los pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC crónica.
- 6/7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI.
- 8 El dolor osteomuscular y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI.
- 9 Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han observado desde la comercialización o durante los estudios clínicos adicionales de Glivec. Comprenden las notificaciones espontáneas

de casos y las reacciones adversas severas registradas en estudios clínicos más pequeños o que aún no han finalizado y en los programas de acceso ampliado al

medicamento. Como dichas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a Glivec.

Tabla 3 Reacciones adversas desde la comercialización del producto

| | |
|---|---|
| Infecciones e infecciones | |
| De frecuencia desconocida | Reactivación de la hepatitis B |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Infrecuente | Edema cerebral |
| Trastornos oculares | |
| Raro | Hemorragia vítrea |
| Trastornos cardíacos | |
| Raro | Pericarditis, taponamiento cardíaco |
| Trastornos vasculares | |
| Infrecuente | Trombosis o embolia |
| Muy raro | Choque anafiláctico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| Infrecuente | Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , neumopatía intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Infrecuente | Ileo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ² |
| Raro | Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Infrecuente | Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) |
| Raro | Queratosis liquenoide, líquen plano |
| Muy raro | Necrólisis epidérmica tóxica |
| De frecuencia desconocida | Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pseudoporfiria |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuente | Dolor osteomuscular tras la interrupción del tratamiento (Incluidos: mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo y dolor espinal) |
| Raro | Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía |
| De frecuencia desconocida | Retraso del crecimiento infantil |
| Trastornos del aparato reproductor | |
| Muy raro | Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos: los quistes y los pólipos) | |
| Raro | Síndrome de lío tumoral |
| ¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas. | |
| ² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal. | |

Descripción de reacciones adversas específicas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes con cáncer tratados con Glivec. La mielodepresión, la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 registradas con mayor frecuencia. La mielosupresión en los pacientes con LMC tratados con Glivec fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes

necesitaron la retirada del medicamento. También se han notificado otros eventos adversos, como pancitopenia, linfocitopenia y depresión medular.

La depresión hemática alcanzaba su grado máximo con la dosis mayor y también parecía depender del estadio de la LMC; la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con LMC en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63%, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% y 8,9%, respectivamente). Estas reacciones suelen tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Glivec y rara vez requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia de toxicidad hemática es menor en los pacientes con tumores sólidos (como los TEGI) que en los pacientes con leucemias Ph+ (la frecuencia de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 es de aproximadamente el 10% y el 1%, respectivamente).

Hemorragias

No es raro observar hemorragias del SNC y gastrointestinales en los pacientes con LMC que presentan un deterioro de la función medular antes del tratamiento. Las hemorragias son complicaciones conocidas en los enfermos graves de leucemia y pueden ser consecuencia de la trombocitopenia o, más raramente, de una disfunción trombocítica. No obstante, no todos los pacientes que sufren hemorragias del SNC y gastrointestinales durante el tratamiento con imatinib presentan trombocitopenias.

La manifestación más frecuente del sangrado clínicamente significativo es la hemorragia gastrointestinal, que afecta sobre todo a los pacientes con LMC avanzada o con TEGI metastásicos, en los que el sangrado puede ser una manifestación de la enfermedad subyacente como consecuencia de la hemorragia o la necrosis tumoral. La menor frecuencia de hemorragia gastrointestinal se observó generalmente en la indicación de tratamiento de primera línea de la LMC y de tratamiento adyuvante de los TEGI. También se han recibido notificaciones esporádicas de ectasia vascular antral gástrica (GAVE) durante la comercialización de Glivec.

Edema y retención de líquido

El edema es una reacción adversa frecuente del imatinib, se manifiesta en más del 50% de los pacientes que reciben el medicamento en cualquiera de sus indicaciones. Depende de la dosis, y al parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas de imatinib. La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele requerir ningún tratamiento específico. Los demás casos de retención de líquido son mucho menos comunes, pero pueden ser graves debido a la ubicación anatómica del sitio afectado. El más frecuente fue el derrame pleural, que se observó predominantemente en los pacientes con LMC avanzada y TEGI metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja en los pacientes con edema y retención de líquido, pero mayor en los pacientes con LMC avanzada que en los demás grupos. Ello puede deberse al estado agravado de los pacientes con LMC avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal en los pacientes con edema y retención de líquido.

En un estudio clínico, la frecuencia de eventos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5% con el imatinib frente al 1,1% con el IFN- α en los pacientes con LMC de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en los pacientes con LMC transformada (en fase acelerada o en crisis blástica) y en los pacientes de mayor edad o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl. Desde entonces, se han venido vigilando de forma continua la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la disfunción del ventrículo izquierdo en el Informe Periódico de Seguridad (PSUR). En cualquiera de las indicaciones, la observación de una frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva mayor en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI podría indicar diferencias en algunos de los factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial recientemente publicado de eventos cardíacos ocurridos en el estudio del EORTC – Organismo Europeo para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer– realizado en 942 pacientes con TEGI de carácter irsecable o metastásico permitió concluir que el

imatinib no provoca insuficiencia ventricular izquierda en los pacientes con TEGI: la incidencia observada en estos pacientes fue de alrededor del 0,2%, pero puede llegar a ser de hasta el 2% en una población con cardiopatías preexistentes.

Exantemas y reacciones adversas cutáneas severas

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapuloso y pruriginoso generalizado que puede desaparecer en el curso del tratamiento. Algunos pacientes pueden padecer prurito no acompañado de exantema y en ocasiones se observa un componente exfoliativo. Una nueva exposición al medicamento provoca la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones suelen responder al tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides locales. A veces se necesitan corticoesteroides sistémicos.

Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con imatinib en alguna de sus indicaciones. A menudo se trata de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas, maculopapulosas o exfoliativas en el antebrazo, el tronco o la cara o generalizadas con expresión sistémica. Las biopsias de la piel han revelado una reacción tóxica al fármaco y la presencia de un infiltrado celular mixto. La mayoría de los exantemas son leves y remiten de forma espontánea, pero los casos más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidémica tóxica, el eritema multiforme o el DRESS, pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como cabía esperar, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes con el imatinib que con el placebo en el estudio clínico del fármaco como tratamiento adyuvante de los TEGI.

Hepatotoxicidad

Durante los ensayos preclínicos y clínicos se ha observado hepatotoxicidad, en ocasiones severa. Las anomalías de las pruebas de la función hepática consisten generalmente en aumentos leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observan cifras elevadas de bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se manifiesta al cabo de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Se han observado concentraciones séricas bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 o 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. La disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. En presencia del imatinib, se observa una disminución de RANKL (factor de diferenciación de osteoclastos) dependiente de la dosis en los osteoclastos. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede provocar una respuesta compensadora que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH (hormona paratiroidea). Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los resultados preclínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).

Durante el programa de desarrollo clínico no se determinó sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los estudios. Si bien se planteó inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables de 24 meses del estudio TOPS de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables de seguridad en los pacientes con LMC recién diagnosticada, mostraron una reducción de la concentración sérica de fosfato o de calcio de grado 3 o 4 en el 19,1% frente al 15,5% y en el 5,1% frente al 0,9% de los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente.

Obstrucción, perforación y úlceras gastrointestinales

La úlcera gastrointestinal, que en casos extremos puede ser una manifestación de la irritación local causada por el imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia o necrosis tumoral, la obstrucción y la perforación gastrointestinal parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido exclusivamente o

con mayor frecuencia en los pacientes con TEGl. En el caso de los TEGl metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el marco de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción o íleo gastrointestinales se observó en la población con TEGl, posiblemente debido a la obstrucción tumoral causada por los TEGl metastásicos, así como en la indicación de tratamiento adyuvante por las adherencias resultantes de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Cabe la posibilidad de que exista una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Glivec, aunque algunos casos se prestaban a confusión debido a la administración de otros medicamentos y a la existencia de factores de riesgo independientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Retraso del crecimiento infantil

Glivec parece afectar la estatura de los niños, especialmente la de los prepúberes. No se puede descartar que exista una relación causal entre el retraso del crecimiento infantil y el tratamiento con Glivec, aunque en algunos casos de retraso del crecimiento en la LMC se disponía de escasa información (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reacciones adversas respiratorias severas

Se han observado con Glivec eventos respiratorios severos, a veces mortales, como insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de esos casos existían previamente afecciones cardíacas o pulmonares que podían asociarse a eventos pulmonares severos.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, especialmente la neutropenia y la trombocitopenia, que tendieron a manifestarse con mayor frecuencia cuando la dosis era ≥ 750 mg (estudio de fase I). No obstante, la incidencia de citopenias también dependía claramente del estadio de la enfermedad. Las citopenias eran menos habituales en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC que en otros pacientes con LMC. En los pacientes en crisis blástica o en fase acelerada, la frecuencia de neutropenias de grado 3 o 4 ($\text{RAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) y de trombocitopenias (cifra de trombocitos $< 50 \times 10^9/\text{l}$) fue 4 a 6 veces mayor (59-64% y 44-63% de neutropenias y trombocitopenias, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% de neutropenia y 8,9% de trombocitopenia). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica se observó neutropenia de grado 4 ($\text{RAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) y trombocitopenia (cifra de trombocitos $< 10 \times 10^9/\text{l}$) en el 3,6% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos fue por lo general de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pudieron contrarrestarse generalmente con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec, aunque en ciertas ocasiones debió suspenderse definitivamente el tratamiento. En niños con LMC, las reacciones adversas más frecuentes fueron las citopenias de grado 3 o 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En los pacientes con TEGl malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio B2222) se registró anemia de grado 3 y 4 en el 5,4% y el 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pudieron relacionarse con hemorragias gastrointestinales o intratumorales en por lo menos algunos de esos pacientes. Se observaron neutropenias de grado 3 y 4 en el 7,5% y el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenias de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente presentó trombocitopenias de grado 4. Las disminuciones de las cifras de leucocitos y neutrófilos se produjeron principalmente en las primeras seis semanas de tratamiento, observándose valores relativamente estables posteriormente.

Bioquímica

Se han observado aumentos pronunciados de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC, que por lo general cedieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec (la duración mediana de estos episodios fue de una semana aproximadamente). En menos del 1% de los pacientes con LMC, el tratamiento debió suspenderse definitivamente por anomalías en las pruebas de la función hepática. En los pacientes con TEGI (estudio B2222) se registraron un 6,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ALAT (alanina-transaminasa) y un 4,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ASAT (aspartato-transaminasa). El aumento de la bilirrubina era inferior al 3%.

Ha habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y de insuficiencia hepática, algunos de ellos mortales.

Posología y modo de administración:

El tratamiento debe ser instaurado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes con neoplasias hemáticas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con una comida y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Las dosis de 400 o 600 mg deben administrarse una vez al día, pero la de 800 mg se administra repartida en dos tomas diarias de 400 mg, una por la mañana y otra por la noche.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, éstos pueden disgregarse en un vaso de agua o de jugo de manzana. El número necesario de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de líquido (aproximadamente 50 ml por comprimido de 100 mg y 200 ml por comprimido de 400 mg) y luego se debe revolver la mezcla con una cucharita. Una vez que el comprimido o los comprimidos se hayan disgregado por completo se debe beber la suspensión de inmediato.

Si el paciente (por ejemplo, un niño) no puede tragar las cápsulas, su contenido se disolverá en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. Como en los estudios con animales se observó toxicidad para la función reproductora y puesto que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano, las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que abran las cápsulas deberán manipularlas con cuidado y evitar el contacto cutáneo y ocular con el contenido de las mismas, así como su inhalación (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD). Es imprescindible lavarse las manos inmediatamente después de manipular las cápsulas abiertas. El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Se recomienda supervisar sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Glivec en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con SHE/LEC. En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en los TEGI

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos es de 400 mg/día.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la resección de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec.

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/día para los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans.

Ajuste posológico debido a reacciones adversas

Reacciones adversas no hemáticas

Si el uso de Glivec provoca una reacción adversa no hemática severa, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio se haya resuelto. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la severidad inicial del evento.

Si la concentración de bilirrubina es $> 3 \times$ LSNI (límite superior de los valores institucionales normales) o la concentración de transaminasas hepáticas es $> 5 \times$ LSNI, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser $< 1,5 \times$ LSNI y las concentraciones de transaminasas $< 2,5 \times$ LSNI. Posteriormente, el tratamiento con Glivec puede proseguir con una dosis diaria menor. En los adultos, la dosis debe reducirse de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la siguiente tabla.

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

| | | |
|---|---|---|
| MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP-IL1-PDGFR- α (dosis inicial de 100 mg) | RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none">1. Suspender Glivec hasta que el RAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). |
| LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGi (dosis inicial de 400 mg) | RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none">1. Suspender Glivec hasta que el RAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).3. Si el RAN vuelve a ser < $1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos < $50 \times 10^9/l$, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg. |
| LMC pediátrica en fase crónica (a una dosis de 340 mg/m ²) | RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none">1. Suspender Glivec hasta que el RAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).3. Si el RAN vuelve a ser < $1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos < $50 \times 10^9/l$, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 260 mg/m². |
| LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg ^a) | ^a RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $10 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none">1. Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula).2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Glivec a 400 mg^b.3. Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a 300 mg^c.4. Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea $\geq 1 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg^d. |
| DFSP (dosis inicial de 600 mg) | RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none">1. Suspender Glivec hasta que el RAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg.3. Si el RAN vuelve a ser < $1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos < $50 \times 10^9/l$, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg. |

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a después de al menos 1 mes de tratamiento^b o 260 mg/m² en niños^c o 340 mg/m² en niños^d o 200 mg/m² en niños

Poblaciones especiales

Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en niños menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente del uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+ se recomienda administrar dosis diarias de

$340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (sin superar un total de 600 mg/día). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Insuficiencia hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg/día. La dosis debe reducirse en caso de no ser tolerada (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Insuficiencia renal

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan en grado significativo por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg/día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No obstante, en esos casos se recomienda cautela. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad en los ensayos clínicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib

Los inductores del CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital e hipérico o hierba de san Juan) pueden reducir significativamente la exposición a Glivec. El tratamiento previo de 14 voluntarios sanos con dosis repetidas de rifampicina (600 mg diarios durante 8 días), seguido por una única dosis de 400 mg de Glivec, aumentó la depuración de la dosis oral de Glivec unas 3,8 veces (intervalo de confianza del 90%: de 3,5 a 4,3 veces), lo cual representa disminuciones medias de la $C_{\text{máx}}$, del AUC(0-24) y del AUC(0- ∞) del 54%, 68% y 74% de los valores respectivos obtenidos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos que recibieron Glivec durante un tratamiento con antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE), por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El AUC plasmático del imatinib disminuyó un 73% con respecto a los pacientes que no tomaban AEIE. En dos estudios publicados, la coadministración del imatinib y un producto que contenía hipérico produjo una reducción del 30-32% del AUC de Glivec. Cuando están indicados rifampicina u otros inductores del CYP3A4, deben considerarse otras opciones terapéuticas que tengan menor capacidad de inducción enzimática.

Otras interacciones que pueden afectar la exposición a Glivec o a otros fármacos

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib

Las sustancias que inhiben la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 (por ejemplo, el ketoconazol, el itraconazol, la eritromicina, la claritromicina) pueden reducir el metabolismo e

incrementar las concentraciones de imatinib. Se produce un aumento significativo de la exposición al imatinib (la media de $C_{m\acute{a}x}$ y de AUC del imatinib aumenta un 26% y un 40%, respectivamente) en los individuos sanos tratados simultáneamente con imatinib y una sola dosis de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe ejercer cautela cuando se administra Glivec con inhibidores de la familia CYP3A4.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse en presencia de imatinib (Glivec)

Glivec duplica la $C_{m\acute{a}x}$ media y aumenta unas 3,5 veces el AUC medio de la simvastatina (sustrato del CYP3A4), lo cual es un indicio de la inhibición del CYP3A4 por parte del imatinib. Por lo tanto, se recomienda ejercer cautela cuando se administre Glivec con sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la ciclosporina o la pimozida). Glivec puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, las triazolobenzodiazepinas, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos y ciertos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, como las estatinas).

Glivec inhibe asimismo la actividad de los citocromos CYP2C9 y CYP2C19 *in vitro*. Se observó una prolongación del TP tras la coadministración de warfarina. Cuando se administran cumarinas, se debe vigilar el TP por un cierto tiempo al comenzar y al finalizar el tratamiento con Glivec y al modificar la posología. También cabe la posibilidad de utilizar heparina de bajo peso molecular.

Glivec inhibe la actividad de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450 *in vitro* en concentraciones semejantes a las que afectan la actividad del CYP3A4. La administración de 400 mg de imatinib dos veces al día ejerció un débil efecto inhibitor del metabolismo del metoprolol mediado por la forma CYP2D6, aumentando aproximadamente un 23% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del metoprolol. Dado que la coadministración de Glivec y de sustratos de CYP2D6 como el metoprolol no parece representar un factor de riesgo de interacciones farmacológicas, podría ser innecesario ajustar la dosis.

Glivec inhibe *in vitro* la vía metabólica de O-glucuronidación del paracetamol (K_i 58,5 μ M). La coadministración de Glivec (400 mg/día durante ocho días) y paracetamol (dosis única de 1000 mg al octavo día) en pacientes con LMC no modificó la farmacocinética del paracetamol.

La farmacocinética de Glivec tampoco se alteró con la administración de una dosis única de paracetamol.

No se dispone de datos farmacocinéticos o toxicológicos sobre el uso concomitante de Glivec en dosis mayores de 400 mg/día o sobre el uso concomitante crónico de paracetamol y Glivec.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Se debe aconsejar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento con Glivec. Se considera que un método anticonceptivo es muy eficaz si se asocia con un porcentaje reducido de fracasos (es decir, menos del 1% anual) cuando se utiliza sistemáticamente como es debido.

Embarazo

Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). No se han realizado ensayos clínicos sobre el uso de Glivec en mujeres embarazadas. Desde la comercialización del producto se han registrado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes de mujeres tratadas con Glivec. Glivec solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. Si se usa durante el embarazo, se deberá advertir a la paciente de los riesgos que corre el feto.

Lactancia

Tanto el imatinib como su metabolito activo pueden pasar a la leche materna. Se ha determinado que el cociente de concentraciones plasma/leche es de 0,5 en el caso del imatinib y de 0,9 para el metabolito, lo que indica una mayor distribución del metabolito en la leche. Teniendo en cuenta la concentración conjunta de imatinib y del metabolito y la ingestión máxima diaria de leche de los lactantes, se prevé que la exposición total será baja (~ 10% de una dosis terapéutica). Aun así, como se desconocen los efectos de la exposición del lactante a dosis bajas de imatinib, las mujeres tratadas con Glivec no deben amamantar.

Fecundidad

No se han realizado estudios en varones tratados con Glivec ni de los efectos del medicamento sobre la fecundidad masculina y la espermatogénesis. Los varones preocupados por preservar su fecundidad durante el tratamiento con Glivec deben consultar al médico (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir efectos no deseados como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

Sobredosis:

Se tienen escasos antecedentes de administración de dosis superiores a las terapéuticas. Se han comunicado de forma espontánea o publicado en la literatura específica casos aislados de sobredosis de Glivec. En general, el desenlace de tales casos ha sido la mejoría o la recuperación del paciente. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en observación y recibir un tratamiento sintomático adecuado.

Se han notificado los siguientes eventos tras la administración de dosis diferentes:

Sobredosis en adultos

Entre 1200 y 1600 mg (duración variable de 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, exantema, eritema, edema, tumefacción, cansancio, mioespasmos, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito. Entre 1800 y 3200 mg (hasta 3200 mg/día durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de CPK, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal. Con 6400 mg (como dosis única): un caso descrito en la literatura científica de un paciente que padeció náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, tumefacción facial, disminución del número de neutrófilos, aumento de las transaminasas.

Entre 8 y 10 g (como dosis única): se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Sobredosis en niños

Un varón de 3 años que recibió una dosis única de 400 mg padeció vómitos, diarrea y anorexia, mientras que otro varón de 3 años que recibió una dosis única de 980 mg sufrió una disminución de la cifra de leucocitos y diarrea.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XE01, Inhibidores directos de la protein-quinasa

Modo de acción

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora de tirosina-cinasas, que inhibe con gran potencia la actividad de la tirosina-cinasa BCR-ABL, así como varias tirosina-cinasas que funcionan como receptores: KIT, el receptor del factor de células precursoras (SCF) codificado por el protooncogén *c-KIT*, los receptores del dominio de discoidina (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de trombocitos (PDGFR- α y PDGFR- β). El imatinib también puede inhibir procesos celulares mediados por la activación de estas cinasas receptoras.

Farmacodinamia

El imatinib es un inhibidor de tirosina-cinasas, que inhibe con gran potencia la tirosina-cinasa del oncogén *BCR-ABL* (BCR: Región del Punto de Ruptura - ABL: Abelson) *in vitro*, en las células e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares *BCR-ABL+* y en células leucémicas recién obtenidas de pacientes con LMC Ph+ o LLA Ph+. En los ensayos de transformación de colonias en los que se utilizaron muestras de médula ósea y de sangre periférica *ex vivo*, el imatinib inhibió de forma selectiva las colonias *BCR-ABL+* de los pacientes con LMC.

El imatinib ejerció una actividad antitumoral *in vivo* en modelos animales en los que se utilizaron células tumorales *BCR-ABL+*.

El imatinib es asimismo un inhibidor de las tirosina-cinasas receptoras del factor de crecimiento derivado de trombocitos (PDGF) y del factor de células precursoras (SCF), KIT, y bloquea los eventos celulares mediados por el PDGF y el SCF. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal que expresan la mutación activadora de *KIT*. Se ha propuesto que en la patogenia de los SMD/TMP, del SHE/LEC y el DFSP podrían estar implicadas la activación constitutiva del PDGFR o de las tirosina-cinasas ABL a raíz de una fusión con diversas proteínas o de la síntesis constitutiva de PDGF. Por otro lado, la activación constitutiva de *c-KIT* o de PDGFR podría estar implicada en la patogenia de la MS. El imatinib inhibe la transducción de señales y la proliferación de células promovida por la actividad desregulada de las cinasas PDGFR, KIT y ABL.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Se estudió la farmacocinética de Glivec en el intervalo de dosis de 25 a 1000 mg. Se analizaron las curvas farmacocinéticas plasmáticas los días 1 y los días 7 o 28, tiempo en que las concentraciones plasmáticas alcanzaban el estado estacionario.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de la formulación de imatinib en cápsula es del 98%. El coeficiente de variación del AUC plasmático del imatinib es del 40 al 60% tras la administración oral. Cuando el imatinib se administró con una comida rica en grasas, la velocidad de absorción del imatinib acusó una reducción mínima (11% de reducción en la $C_{máx}$ y una prolongación del $T_{máx}$ de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) respecto a la condición de ayuno.

Distribución

Los experimentos *in vitro* indican que el imatinib, en concentraciones clínicamente importantes, se fija a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α , y en menor grado a lipoproteínas.

Metabolismo

El metabolito principal en la circulación sanguínea humana es el derivado piperazínico *N*-desmetilado (CGP 71588), que presenta una potencia similar al compuesto original *in vitro*. El AUC plasmático de este metabolito es solo el 16% del AUC del imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito *N*-desmetilado es semejante a la del compuesto original.

Eliminación

La recuperación de compuestos tras la administración de una dosis oral de ^{14}C -imatinib revela que alrededor del 81% de la dosis se elimina en un plazo de 7 días en las heces (68% de la dosis) y en la orina (13% de la dosis). El imatinib inalterado representa el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces) y el resto son metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral del fármaco a voluntarios sanos, la vida media ($t_{1/2}$) fue de alrededor de 18 horas, lo cual indica que una sola administración diaria es adecuada. El aumento del AUC medio con la dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de 25 a 1000 mg de imatinib tras la administración oral. No se apreciaron cambios en la cinética del

imatinib con la administración repetida y la acumulación fue unas 1,5 a 2,5 veces mayor en el estado estacionario cuando el fármaco se administraba una vez al día.

Farmacocinética poblacional

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad afectaba ligeramente al volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes de más de 65 años). Este cambio no se considera significativo desde el punto de vista clínico. Respecto a la influencia del peso corporal en la depuración del imatinib, se ha calculado que la depuración media será de 8,5 l/h en un paciente de 50 kg, y de 11,8 l/h en un paciente de 100 kg. Esta variación no justifica el ajuste de la dosis basado en el peso corporal en kilogramos. El sexo biológico no afecta a la farmacocinética del imatinib.

Un análisis farmacocinético poblacional adicional realizado en el estudio de fase III en pacientes con LMC recientemente diagnosticada indicó que el efecto de las covariables y de la comedición, tanto en la depuración como en el volumen de distribución, parece ser pequeño y no lo suficientemente pronunciado como para justificar el ajuste de la dosis.

Farmacocinética en niños

Al igual que en los adultos, el imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral a pacientes pediátricos en los ensayos de fase I y II. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m² a niños permitió lograr la misma exposición que se alcanza con las dosis de 400 mg y 600 mg en los adultos, respectivamente. La comparación de los AUC(0-24) de los días 8 y 1 a la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación de fármaco 1,7 veces mayor tras la administración diaria repetida.

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos con trastornos hemáticos (LMC, LLA Ph+ y otras anomalías tratadas con imatinib) demostró que la depuración de imatinib aumenta a medida que aumenta la superficie corporal (SC). Después de realizar la corrección necesaria debido al efecto de la SC, otros datos personales, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al imatinib. El análisis confirmó que la exposición al imatinib en los pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos tratados con 400 o 600 mg de imatinib una vez al día.

Disfunción orgánica

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan por vía renal de forma apreciable. En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, la exposición plasmática parece ser mayor que en los pacientes con función renal normal. La exposición es aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor, que se correlaciona con el aumento (cifra 1,5 veces mayor) de la glucoproteína ácida α , a la que el imatinib se fija fuertemente. La depuración del imatinib libre es probablemente similar entre los pacientes con disfunción renal y función renal normal ya que la eliminación renal representa solamente una vía secundaria de eliminación de imatinib (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinamia).

Aunque los resultados del análisis farmacocinético revelaron una considerable variación interindividual, la exposición media al imatinib no aumenta en los pacientes con diversos grados de disfunción hepática, en comparación con los pacientes cuya función hepática es normal (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS, FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinamia y Farmacocinética).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en la LMC

La efectividad de Glivec se basa en los porcentajes totales de remisión hemática y citogenética y en la supervivencia sin progresión del cáncer.

Se realizaron tres ensayos internacionales no comparativos de fase II a gran escala, sin enmascaramiento, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y positividad del cromosoma Filadelfia (Ph+) en fase avanzada, blástica o acelerada, en pacientes con otras leucemias Ph+ o con LMC en fase crónica que habían sido tratados previamente con interferón α (IFN) sin éxito. Se llevó a cabo un vasto estudio internacional de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes con LMC Ph+ recientemente diagnosticada. Además, el tratamiento se administró a niños en dos ensayos de fase I y en un ensayo de fase II multicéntrico, sin enmascaramiento y con un solo grupo de tratamiento.

En todos los estudios clínicos, entre el 38 y el 40% de los pacientes tenía 60 años de edad como mínimo, y entre un 10 y un 12%, por lo menos 70 años.

Fase crónica, diagnóstico reciente: En este ensayo clínico de fase III se comparó la monoterapia con 400 mg diarios de Glivec con una asociación de 5 millones de unidades internacionales [MUI]/m²/día de IFN y 20 mg/m²/día de citarabina (Ara-C), ambos administrados por vía subcutánea durante 10 días/mes. Se permitió a los pacientes cambiar de grupo terapéutico si no conseguían una remisión con el tratamiento (ausencia de remisión hemática completa a los 6 meses, aumento del número de leucocitos y ausencia de remisión citogenética significativa a los 24 meses) o si dejaban de responder al tratamiento (pérdida de la remisión hemática completa o de la remisión citogenética significativa) o presentaban una severa intolerancia al mismo. Del total de 1106 pacientes aleatorizados se asignaron 553 pacientes a cada grupo. La edad mediana era de 51 años (intervalo de 18 a 70 años); el 21,9% de los pacientes tenía más de 60 años de edad. El 59% era de sexo masculino y el 41% de sexo femenino; al cabo de 7 años de seguimiento, la duración mediana del tratamiento de primera línea era de 82 meses en el grupo de Glivec y de 8 meses en el grupo del IFN. La duración mediana del tratamiento de segunda línea con Glivec fue de 64 meses. En general, el promedio de dosis diarias de los pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea con Glivec fue de 406 \pm 76 mg. Como resultado del mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento y de cambios de grupo terapéutico, solamente el 2% de los pacientes asignados al grupo de IFN seguía recibiendo el tratamiento de primera línea. En el grupo del IFN, el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento de primera línea fue la retirada del consentimiento (14%) y la razón más frecuente de cambio al grupo terapéutico de Glivec fue una severa intolerancia al tratamiento (26%) y la progresión del cáncer (14%). El criterio principal de eficacia del estudio es la supervivencia sin progresión, definida como uno de los siguientes eventos: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de la remisión hemática completa o de la remisión citogenética significativa o, en los pacientes que no consiguieron una remisión hemática completa, un aumento de la cifra leucocítica pese a recibir un tratamiento apropiado. La remisión citogenética significativa, la remisión hemática, la remisión molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima), el tiempo transcurrido hasta la fase acelerada o la crisis blástica y la supervivencia son los criterios de valoración secundarios más importantes. La Tabla 4 presenta un resumen de los datos de remisión obtenidos.

Tabla 4 Remisión en el ensayo de LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses)

| | Glivec | IFN+Ara-C |
|---|----------------|----------------|
| (Mejores porcentajes de remisión) | <i>n</i> = 553 | <i>n</i> = 553 |
| Remisión hemática | | |
| Remisión hemática completa - <i>n</i> (%) | 534 (96,6)* | 313 (56,6)* |
| [IC del 95%] | [94,7, 97,9] | [52,4, 60,8] |
| Remisión citogenética | | |
| Remisión significativa - <i>n</i> (%) | 490 (88,6) | 129 (23,3) |
| [IC del 95%] | [85,7, 91,1] | [19,9, 27,1] |
| Remisión citogenética completa - <i>n</i> (%) | 456 (82,5) | 64 (11,6) |
| Remisión citogenética parcial - <i>n</i> (%) | 34 (6,1) | 65 (11,8) |
| Remisión molecular | | |
| Remisión significativa a los 12 meses (%) | 40* | 2* |
| Remisión significativa a los 24 meses (%) | 54 | NA** |

* $p < 0,001$, prueba exacta de Fischer

**datos insuficientes, se disponía de tan solo dos pacientes con muestras.

Criterios de remisión hemática (todas las remisiones deben confirmarse después de ≥ 4 semanas):

cifra leucocítica $< 10 \times 10^9/l$, trombocitos $< 450 \times 10^9/l$, mielocitos + metamielocitos $< 5\%$ en la sangre, sin blastos ni promielocitos sanguíneos, basófilos $< 20\%$, sin afectación extramedular.

Criterios de remisión citogenética: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%), menor (36-65%) o mínima (66-95%). La remisión significativa (0-35%) es la suma de las remisiones completas y parciales.

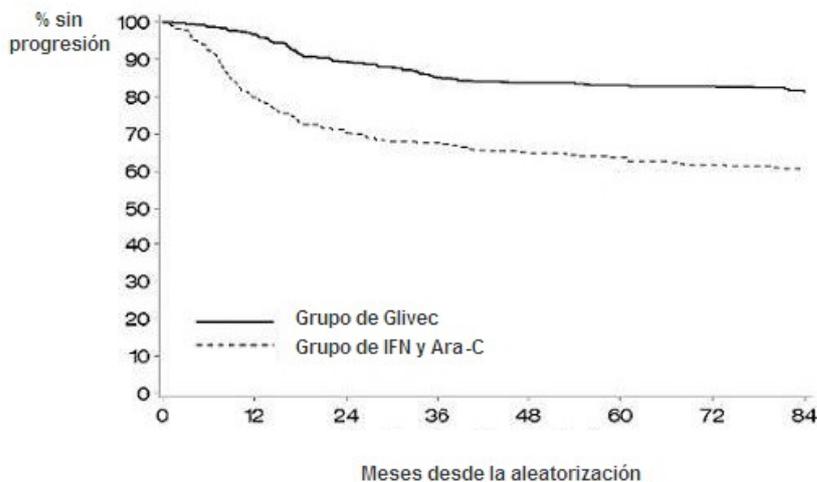
Criterios de remisión molecular significativa: en la sangre periférica, reducción ≥ 3 log de la cantidad de transcritos de BCR-ABL (determinada mediante una PCR cuantitativa en tiempo real con transcripción inversa) en comparación con un valor inicial normalizado.

Durante el período de seguimiento de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Glivec: 37 (6,7%) que implicaron una progresión a la fase acelerada o la crisis blástica, 31 (5,6%) la pérdida de la remisión citogenética significativa, 15 (2,7%) la pérdida de la remisión hemática completa o un aumento de las cifras de leucocitos y 10 (1,8%) muertes no relacionadas con la LMC. En cambio, hubo 165 (29,8%) progresiones en el grupo tratado con la asociación de IFN+Ara-C, de las cuales 130 ocurrieron durante el tratamiento de primera línea con esta asociación.

El porcentaje estimado de supervivencia sin progresión a los 84 meses es del 81,2% con un IC del 95% (78; 85) en el grupo de Glivec y del 60,6% (56; 5) en el grupo de comparación ($p < 0,001$) (Figura 1). Los porcentajes anuales de progresión con Glivec fueron del 3,3% en el primer año después del inicio del estudio, del 7,5% en el segundo año y del 4,8%, 1,7%, 0,8%, 0,3% y 2,0% en los tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo años del estudio, respectivamente.

El porcentaje estimado de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 84 meses del grupo de Glivec fue significativamente superior al del grupo de IFN (92,5% frente a 85,1%, $p < 0,001$).

Figura 1 Tiempo transcurrido hasta la progresión (principio de Intención de tratar - IDT)



En total murieron 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes en los grupos tratados con Glivec y IFN+Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la supervivencia general estimada era del 86,4% (83; 90) frente al 83,3% (80; 87) en los grupos aleatorizados de Glivec e IFN+Ara-C, respectivamente ($p = 0,073$, prueba logarítmico-ordinal). El elevado porcentaje de cambio de grupo terapéutico de IFN+Ara-C a Glivec influyó considerablemente en el tiempo transcurrido hasta el evento. Al suprimir del análisis las 48 muertes que ocurrieron después del trasplante de médula ósea, los porcentajes estimados de supervivencia a los 84 meses fueron del 89,6% frente al 88,1% ($p = 0,200$, prueba logarítmico-ordinal). En el grupo de Glivec, solo se atribuyeron 31 muertes (5,6%) (anteriores al trasplante) a la LMC, contra 40 (7,2%) en el grupo de IFN+Ara-C. Al considerar únicamente estas muertes relacionadas con la LMC y al suprimir del análisis las muertes posteriores al trasplante de médula ósea o debidas a otras causas, los porcentajes estimados de supervivencia a los 84 meses fueron del 93,6% frente al 91,1% ($p = 0,1$, prueba logarítmico-ordinal). En este estudio, se permitió aumentar la dosis diaria de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg. Al cabo de 42 meses de seguimiento, 11 pacientes que habían mostrado una remisión hemática completa a los 3 meses y una remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentaron una pérdida confirmada (a lo largo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en 4 de esos 11 pacientes, 2 volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y el otro completa, en este último caso acompañado de una remisión molecular); en los 7 pacientes restantes no se aumentó la dosis y solo en uno de ellos se observó una recuperación de la remisión citogenética completa. En los 40 pacientes a quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg algunas reacciones adversas se registraron con mayor frecuencia que antes del aumento de la dosis ($n = 551$). Estas reacciones más frecuentes fueron hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y aumentos de las transaminasas o de la bilirrubina. Otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

Fase crónica, fracaso del tratamiento con interferón: 532 pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron divididos en tres categorías principales: fracaso hemático (29%), fracaso citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento con dosis $\geq 25 \times 10^6$ UI de interferón/semana durante una mediana de 14 meses y todos se hallaban en fase crónica tardía, habiendo transcurrido 32 meses (mediana) desde el diagnóstico. El criterio principal de eficacia del estudio fue el porcentaje de remisiones citogenéticas significativas (suma de remisiones completas y parciales, entre 0 y 35% de metafases Ph+ en la médula ósea).

En este estudio se logró una remisión citogenética significativa en el 65% de los pacientes, que fue completa en el 53% de ellos. El 95% de los pacientes presentó una remisión hemática completa.

Fase acelerada: se admitieron 235 pacientes con enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes comenzaron el tratamiento con 400 mg y los 158 pacientes restantes con 600 mg.

El criterio principal de eficacia fue el porcentaje de remisión hemática, definida como una remisión hemática completa, ausencia de manifestaciones de leucemia (es decir, desaparición de los blastocitos de la médula y de la sangre, aunque sin recuperación total de la sangre periférica como en el caso de las remisiones completas) o reversión a LMC de fase crónica. En el 71,5% de los pacientes se apreció una remisión hemática confirmada. Es importante observar que el 27,7% de los pacientes presentó asimismo una remisión citogenética significativa, que fue completa en el 20,4% de ellos. En la actualidad, se estima que la supervivencia sin progresión (mediana) y la supervivencia general (mediana) en los pacientes tratados con 600 mg son de 22,9 y 42,5 meses, respectivamente. En un análisis multifactorial, la dosis de 600 mg se asociaba con una mejoría en el tiempo de progresión, con independencia de la cifra de trombocitos, blastocitos sanguíneos y hemoglobina ≥ 10 g/l.

Crisis blástica mielógena: se admitieron 260 pacientes con crisis blástica mielógena. Noventa y cinco de ellos (37%) habían recibido una quimioterapia anterior como tratamiento de la fase acelerada o la crisis blástica («pacientes tratados con anterioridad») y 165 (el 63%) no habían recibido quimioterapia («pacientes no tratados con anterioridad»). Los primeros 37 pacientes comenzaron el tratamiento con 400 mg y los 223 pacientes restantes con 600 mg.

El criterio principal de eficacia fue el porcentaje de remisión hemática, definida como una remisión hemática completa, ausencia de manifestaciones de leucemia, o reversión a LMC en fase crónica. En este estudio, el 31% de los pacientes logró una remisión hemática (36% de los no tratados con anterioridad y 22% de los tratados con anterioridad). El porcentaje de remisión en el grupo de 600 mg fue asimismo superior (33%) al del grupo de 400 mg (16%, $p = 0,0220$). Actualmente, se estima que la supervivencia de los pacientes tratados o no tratados con anterioridad es de 7,7 y 4,7 meses (medianas), respectivamente.

Pacientes pediátricos: un total de 51 niños con LMC recién diagnosticada y no tratada, en fase crónica, participaron en un estudio multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento, de un solo grupo, y recibieron 340 mg/m²/día de Glivec. El tratamiento con Glivec produjo la remisión rápida de los niños con LMC recién diagnosticada, registrándose un porcentaje de remisión hemática completa del 78% al cabo de 8 semanas de tratamiento y de remisión citogenética completa del 65% (cifra comparable con los resultados observados en adultos) después de 3 a 10 meses de tratamiento.

Un total de 31 niños que habían recibido anteriormente un tratamiento intensivo (45% un trasplante de médula ósea y 68% una poliquimioterapia) y padecían ya sea una LMC en fase crónica ($n = 15$) o bien una LMC en crisis blástica o una LLA Ph+ ($n = 16$) participaron en un ensayo clínico de fase I con aumento escalonado de la dosis. Los pacientes recibieron dosis de Glivec de entre 260 y 570 mg/m²/día. De los 13 pacientes con LMC y datos citogenéticos disponibles, 7 (54%) y 4 (31%) presentaron una remisión citogenética completa y parcial, respectivamente, lo que totaliza un porcentaje de remisión citogenética significativa del 85%.

Estudios clínicos en la LLA Ph+

Un total de 851 pacientes con LLA Ph+ recién diagnosticada o recidivante o resistente al tratamiento participaron en once estudios clínicos, de los cuales diez tuvieron un diseño no comparativo y uno un diseño aleatorizado. Noventa y tres (93) de esos pacientes eran pacientes pediátricos (4 tenían entre 18 y 22 años de edad) de un estudio de fase III sin enmascaramiento, multicéntrico y no aleatorizado.

LLA Ph+ recientemente diagnosticada

En un ensayo comparativo (ADE10) entre el imatinib (Glivec) y una quimioterapia de inducción en 55 pacientes mayores de 55 años con un diagnóstico reciente, la monoterapia con imatinib produjo un porcentaje significativamente mayor de remisión hemática completa que la quimioterapia (96,3% frente al 50%; $p = 0,0001$). Cuando se administró un tratamiento de último recurso con Glivec a pacientes que no habían conseguido una remisión o solo una remisión insuficiente con la quimioterapia, 9 de 11 pacientes (81,8%) consiguieron una remisión hemática completa. Este efecto clínico se acompañó de una mayor reducción de transcritos de

BCR-ABL en los pacientes tratados con Glivec que en el grupo de la quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento ($p = 0,02$). Todos los pacientes recibieron Glivec y una quimioterapia de consolidación después de la inducción, y las cantidades de transcritos de BCR-ABL fueron idénticas en ambos grupos después de 8 semanas. Tal como dejaba suponer el diseño del estudio, no se observó ninguna diferencia en la duración de la remisión, la supervivencia sin enfermedad ni la supervivencia general, aunque los pacientes que presentaron una remisión molecular completa y que permanecieron con una enfermedad residual mínima obtuvieron mejores resultados en cuanto a la duración de la remisión ($p = 0,01$) y la supervivencia sin enfermedad ($p = 0,02$).

Los resultados de cuatro estudios clínicos no comparativos (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) obtenidos en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ recién diagnosticada concuerdan con los descritos anteriormente. Asimismo, en dos estudios clínicos no comparativos (AFR09 y AIT04), 49 pacientes mayores de 55 años con LLA Ph+ recién diagnosticada recibieron Glivec y corticoesteroides asociados o no a una quimioterapia. Los resultados se presentan en la Tabla 5

Tabla 5 Efecto de Glivec en pacientes adultos con LLA Ph+ recién diagnosticada

Tabla 5 Efecto de Glivec en pacientes adultos con LLA Ph+ recién diagnosticada

| Estudio | AAU02 | ADE04 | AJP01 | AUS01 | AFR09 | AIT04 | ADE10 ⁵ |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|

| Estudio | AAU02 Glivec y QT | ADE04 Glivec y QT | AJP01 Glivec y QT | AUS01 Glivec y QT | AFR09 Glivec y QT/cortic oesteroid es | AIT04 Glivec y corticoe steroides | ADE10 [§] Glivec | QT |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|--|------------------------------|-------|
| | Cohorte 2 | | | | | | | |
| N (pacientes incluidos en la evaluación de la RHC) | 12 | 45 | 80 | 21 | 29 | 18 | 27 | 26 |
| RHC (%) | 58 | 95 | 98 | 95 | 72 | 100 | 98 | 50* |
| IC del 95% | 28-85 | 85-99 | 89-99 | 76-100 | 53-87 | 82-100 | 81-100 | 30-70 |
| RHC de los grupos comparativos históricos [QT] | | | 51 (<i>p</i> < 0,0001) | 61-94 (<i>p</i> < 0,01) | 29 (<i>p</i> = 0,003) | | | |
| N (total) | 24 | 47 | 80 | 20 | 30 | 19 | 28 | 27 |
| SSE a 1 año (%) | ND | ND | 61 ± 6 | 87 | 60 | - | 54 | |
| SSE (mediana) (m) | - | - | - | - | - | 15 | - | |
| ST a 1 año (%) | 61 ± 13 [§] | ND | 76 ± 5 | - | 68 | - | 54 | |
| ST a 2 años (%) | - | ND | - | 75** | - | - | - | |
| ST (mediana) (m) | - | - | - | - | - | 20 | - | |
| RHC = remisión hemática completa | | | | | | | | |
| QT = quimioterapia | | | | | | | | |
| m = meses | | | | | | | | |
| ND = dato no disponible | | | | | | | | |
| * <i>p</i> < 0,01 | | | | | | | | |
| § después de la inducción | | | | | | | | |
| ** en los primeros 20 pacientes, tanto en pacientes recién diagnosticados como en pacientes recidivantes o resistentes. | | | | | | | | |
| § en todos los pacientes, incluidos los recién diagnosticados, los recidivantes y los pacientes con LMC en crisis blástica | | | | | | | | |

Pacientes pediátricos: En el estudio I2301 de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de entre 18 y 22 años de edad) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Glivec (340 mg/m²/día) asociado a una quimioterapia intensa después de una terapia de inducción. Glivec se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empezando la administración del tratamiento con Glivec cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Glivec (mayor duración en días con administración diaria continua de Glivec durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de la cohorte 5 (*n* = 50), la exposición diaria continua a Glivec a principios del ciclo terapéutico en asociación con quimioterapia mejoró la supervivencia sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos comparativos históricos (*n* = 120) que recibieron quimioterapia convencional sin Glivec (69,6% frente a

31,6%, respectivamente). La supervivencia general a los 4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue de 83,6% frente al 44,8% en los grupos comparativos históricos.

LLA Ph+ recidivante o resistente

La monoterapia con Glivec en pacientes con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento produjo, en 66 de los 429 pacientes evaluables, un porcentaje de remisión hemática del 33%

(12% de remisión completa) y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 23%. La mediana del tiempo transcurrido hasta observar progresión del cáncer en la población total de 429 pacientes con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento varió de 1,9 a 3,1 meses, mientras que la mediana de la supervivencia general en los 409 pacientes evaluables varió de 5 a 9 meses. En 14 pacientes, Glivec asociado a quimioterapia de inducción produjo un porcentaje de remisión hemática completa del 92% en 12 pacientes evaluables y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 100% en 8 pacientes evaluables. Se evaluó la remisión molecular en cuatro pacientes y dos de ellos mostraron una remisión completa.

En total, 14 de los 146 pacientes recibieron 600 mg de Glivec al día y se incluyeron en la evaluación de la remisión; se observó una remisión hemática completa en 5 pacientes (35%) y una remisión citogenética significativa en 7 pacientes (50%). Cabe notar que cuatro pacientes tratados con una dosis menor de Glivec (400 mg diarios) no respondieron al tratamiento. En la población total de 146 pacientes, la supervivencia sin enfermedad (mediana de valores) varió de 2,8 a 3,1 meses, y la supervivencia general (mediana de valores), de 7,4 a 8,9 meses.

Estudios clínicos en los SMD/TMP

Se efectuó un estudio clínico multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento (estudio B2225), para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las tirosina-cinasas ABL, KIT o PDGFR.

Dicho estudio incluyó a 7 pacientes con SMD/TMP entre un total de 185 pacientes tratados, 45 de los cuales padecían enfermedades hemáticas y 140 diversos tumores sólidos. Estos pacientes recibieron 400 mg diarios de Glivec. La edad de los pacientes admitidos en el estudio era de 20 a 86 años. Los casos de otros 24 pacientes de 2 a 79 años con SMD/TMP se describieron en 12 informes publicados y en un estudio clínico. Estos pacientes también recibieron una dosis de Glivec de 400 mg diarios, salvo tres que fueron tratados con dosis más bajas. De la población total de 31 pacientes con SMD/TMP, 14 (45%) consiguieron una remisión hemática completa y 9 (29%) una remisión citogenética completa (39% considerando las remisiones completas y parciales). Nótese que, en 14 pacientes evaluables, el cáncer presentaba una translocación que generalmente implicaba al cromosoma t5q33 o t4q12, provocando un reordenamiento del gen *PDGFR*. Todos estos pacientes consiguieron una remisión hemática (12 una remisión completa). Se evaluó la remisión citogenética en 11 de los 14 pacientes y todos mostraron una remisión (9 una remisión completa). Solo 2 de los 16 pacientes (13%) sin translocación asociada a un reordenamiento del gen *PDGFR* consiguieron una remisión hemática completa y uno (6%) una remisión citogenética significativa. Otro paciente con reordenamiento del gen *PDGFR*, en fase de recidiva molecular después de un trasplante de médula ósea, consiguió una remisión molecular. La duración mediana del tratamiento fue de 12,9 meses (0,8-26,7) en los 7 pacientes del estudio B2225, y varió entre 1 semana y más de 18 meses en los pacientes que respondían al tratamiento mencionados en la literatura médica. Los resultados figuran en la Tabla 6.

Tabla 6 Remisión en los SMD/TMP

| | <i>N</i> | Remisión hemática completa | Remisión citogenética |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | (Número de pacientes) | (%) | (%) |
| Población total | 31 | 45 | 39 |
| Translocación cromosómica implicada (t5) | 12 | 83 | 83 |
| Translocación cromosómica implicada (t4) | 2 | 100 | 50 |
| Otros / sin translocación | 16 | 13 | 6 |
| Recidiva molecular | 1 | NE | NE |

NE: No evaluable

Estudios clínicos en la MS

El estudio clínico B2225 también incluyó a 5 pacientes (de 49 a 74 años) con MS que recibieron de 100 a 400 mg diarios de Glivec. Los casos de otros 25 pacientes con MS de 26 a 85 años tratados con dosis de Glivec de 100 a 400 mg/día se describieron en 10 informes y series (de casos clínicos) publicados. De la población total de 30 pacientes con MS, 10 (33%) consiguieron una remisión hemática completa y 9 (30%) una remisión hemática parcial (porcentaje total de remisión = 63%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 21 de los 30 pacientes descritos en los informes publicados y en el estudio B2225. Ocho de estos 21 pacientes tenían la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α , que se observa comúnmente en varones con o sin eosinofilia. Dos eran portadores de una mutación de *KIT* en el área yuxtamembranaria (uno Phe522Cys y el otro K509I). En 16 pacientes no se detectó ninguna anomalía citogenética o desconocida. Cuatro eran portadores de la mutación D816V (el único paciente con remisión tenía simultáneamente LMC y MS). La mayoría de los casos de mutación D816V de *KIT* descritos en la literatura médica analizada no se consideran sensibles a Glivec. La duración mediana del tratamiento fue de 13 meses (de 1,4 a 22,3 meses) en los 5 pacientes del estudio B2225 y de entre 1 y más de 30 meses en los pacientes que respondían al tratamiento mencionados en la literatura médica. La Tabla 7 recoge los resultados obtenidos.

Tabla 7 Remisión en la MS

| Anomalía citogenética | Número de pacientes | Remisión hemática completa | Remisión hemática parcial |
|--|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (o delección de <i>CHIC2</i>) | 8 | 8 | 0 |
| Mutación yuxtamembranaria | 2 | 0 | 2 |
| Anomalía citogenética desconocida o no detectada | 16 | 1 | 7 |
| Mutación D816V | 4 | 1* | 0 |
| Totales generales | 30 | 10 (33%) | 9 (30%) |

* Este paciente sufría simultáneamente de LMC y de MS

Estudios clínicos en el SHE o la LEC

El estudio clínico B2225 también incluyó a 14 pacientes (de 16 a 64 años) con SHE o LEC que recibieron de 100 a 1000 mg diarios de Glivec. Los casos de otros 162 pacientes de 11 a 78 años con SHE o LEC que recibieron de 75 mg a 800 mg diarios de Glivec se describieron en 35 informes y series (de casos clínicos) publicados. De la población total de 176 pacientes con SHE o LEC, 107 (61%) consiguieron una remisión hemática completa y 16 (9%) una remisión hemática parcial (porcentaje total de remisión = 70%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de los 176 pacientes descritos en los informes publicados y en el estudio B2225. De estos 117 pacientes, 61 tenían la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α . Todos los pacientes que tenían la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α consiguieron una remisión hemática completa. En 115 de los pacientes, la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α o bien no estaba presente o bien no se sabía si estaba presente; 62 (54%) de ellos consiguieron una remisión hemática completa ($n = 46$) o parcial ($n = 16$). La Tabla 8 recoge los resultados obtenidos.

Tabla 8 Remisión en el SHE o la LEC

| Anomalía citogenética | Número de pacientes | Remisión hemática completa | Remisión hemática parcial |
|--|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α | 61 | 61 | 0 |
| Sin la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α | 56 | 12 | 9 |
| Anomalía citogenética desconocida | 59 | 34 | 7 |
| Totales generales | 176 | 107 (61%) | 16 (9%) |

Por otro lado, en los informes de casos, los investigadores señalaron mejoras de la sintomatología y de otras anomalías funcionales (sistema cardíaco, sistema nervioso, piel y tejido subcutáneo, sistema respiratorio, torácico y mediastínico, sistema osteomuscular, tejido conjuntivo y sistema vascular, y sistema digestivo).

Estudios clínicos en los TEGI de carácter irreseccable o metastásico

Se realizaron dos estudios clínicos multinacionales de fase III, aleatorizados y sin enmascaramiento (del SWOG –Grupo de Oncología del Sudoeste de los Estados Unidos– y del EORTC), en pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico. En estos dos estudios participaron un total de 1640 pacientes aleatorizados para recibir, en una proporción de 1:1, 400 mg u 800 mg por vía oral una vez al día de manera continua hasta que se observara una progresión de la enfermedad o reacción adversa inaceptable. En caso de progresión de la enfermedad, se permitió que los pacientes cambiaran a la dosis de 800 mg una vez al día. El diseño de los estudios permitía la comparación de los porcentajes de remisión, de supervivencia sin progresión y de supervivencia general entre ambos grupos. El diagnóstico de todos los pacientes era TEGI malignos de carácter irreseccable o metastásico con positividad de CD117.

En el ensayo del EORTC, la evaluación de la supervivencia sin progresión constituyó el objetivo principal y la evaluación de la supervivencia general el objetivo secundario, mientras que en el ensayo del SWOG, la evaluación de la supervivencia general fue el objetivo principal y la evaluación de la supervivencia sin progresión, el objetivo secundario. Se llevó a cabo el análisis previsto de ambas supervivencias (general y sin progresión) con los datos conjuntos de ambos estudios. Los resultados de dicho análisis figuran en la Tabla 9.

- Tabla 9 Porcentajes de supervivencia general, de supervivencia sin progresión y de remisión tumoral en los estudios clínicos de fase III (TEGI)

| | 400 mg de Glivec | 800 mg de Glivec | Total N = 1640 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | N = 818 | N = 822 | |
| Supervivencia sin progresión (meses) (Mediana del 50%) | | | 21,0 |
| [IC del 95%] | 18,9 [17,4; –21,2] | 23,2 [20,8; –24,9] | [19,4; –22,5] |
| Supervivencia general (meses) [IC del 95%] | 49,0 [45,3; – 60,0] | 48,7 [45,3; – 51,6] | 48,8 [46,3; –51,6] |

Mejor remisión tumoral total Remisión completa (RC) Remisión parcial (RP)

No confirmada (NC)* Progresión de la enfermedad

Falta

43 (5,3%)

377 (46,1%)

235 (28,7%)

103 (12,6%)

60 (7,3%)

La duración mediana del seguimiento en el conjunto de los estudios fue de 37,5 meses. Se observó una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia sin progresión en el grupo tratado con 800 mg (23,2 meses frente a 18,9 meses en el grupo que recibió 400 mg, $p = 0,03$). Sin embargo, no hubo diferencias de supervivencia general entre los grupos de tratamiento ($p = 0,98$). En los 1640 pacientes que participaron en estos estudios de fase III, la supervivencia sin progresión estimada fue de 21 meses en total y la supervivencia general, de 48,8 meses. Solo el 5,1% de los pacientes lograron una remisión completa confirmada y el 47,5% una remisión parcial. El tratamiento con cualquiera de las dosis fue generalmente bien tolerado y, en total, el 5,4% de los pacientes abandonaron el estudio debido a problemas de toxicidad.

Se efectuó un estudio clínico multinacional de fase II, aleatorizado y sin enmascaramiento, en pacientes con TEGI de carácter irsecable o metastásico. Participaron en este estudio 147 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos para recibir 400 o 600 mg orales diarios durante 36 meses.

El principal indicio de eficacia fueron los porcentajes de remisión objetiva. La caracterización de la remisión se basó en los criterios del SWOG. En este estudio, el 83% de los pacientes consiguieron una remisión completa, una remisión parcial o una estabilización de la enfermedad. Los resultados figuran en la Tabla 10.

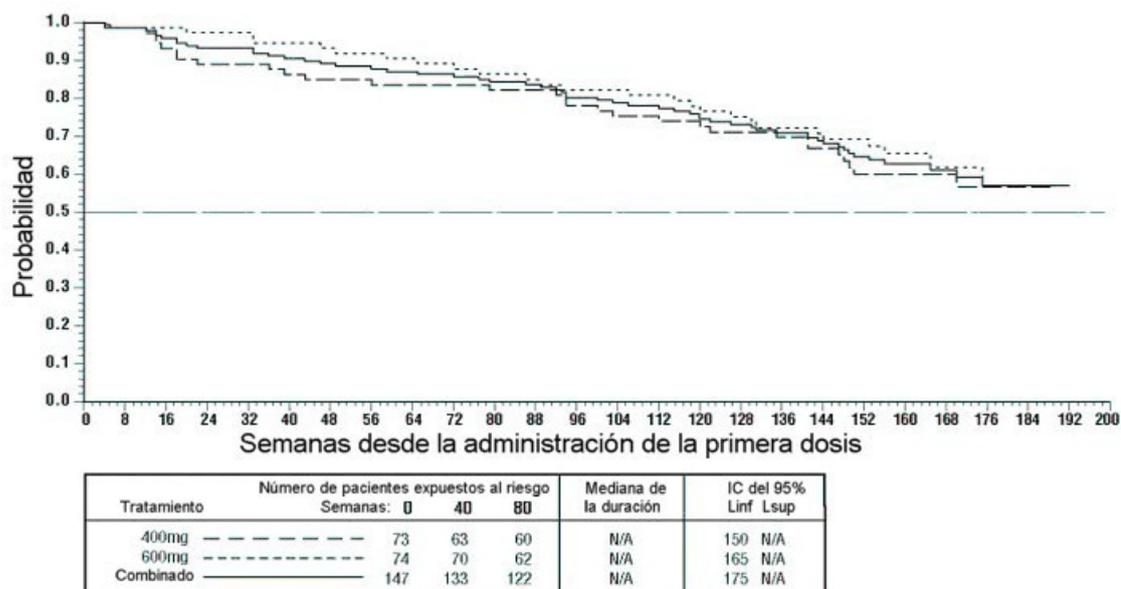
Tabla 10 Mejor remisión tumoral en el estudio clínico STIB2222 (TEGI)

| Todas las dosis | |
|-----------------------------|--------------|
| (n = 147) | |
| 400 mg (n = 73) | |
| 600 mg (n = 74) | |
| Mejor remisión | n (%) |
| Remisión completa | 1 (0,7) |
| Remisión parcial | 98 (66,7) |
| Enfermedad estable | 23 (15,6) |
| Progresión de la enfermedad | 18 (12,2) |
| No evaluable | 5 (3,4) |
| Desconocida | 2 (1,4) |

No hubo diferencias de porcentajes de remisión entre ambos grupos (seguimiento mediano de 31 meses). El tiempo mediano transcurrido hasta la remisión fue de 13 semanas. El tiempo mediano transcurrido hasta el fracaso del tratamiento fue de 122 semanas en los pacientes que habían respondido al tratamiento y de 84 semanas en la población total del estudio. No se alcanzó la mediana de supervivencia general. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia tras 36 meses de seguimiento es del 68% (Figura 2). Por otro lado, no hubo

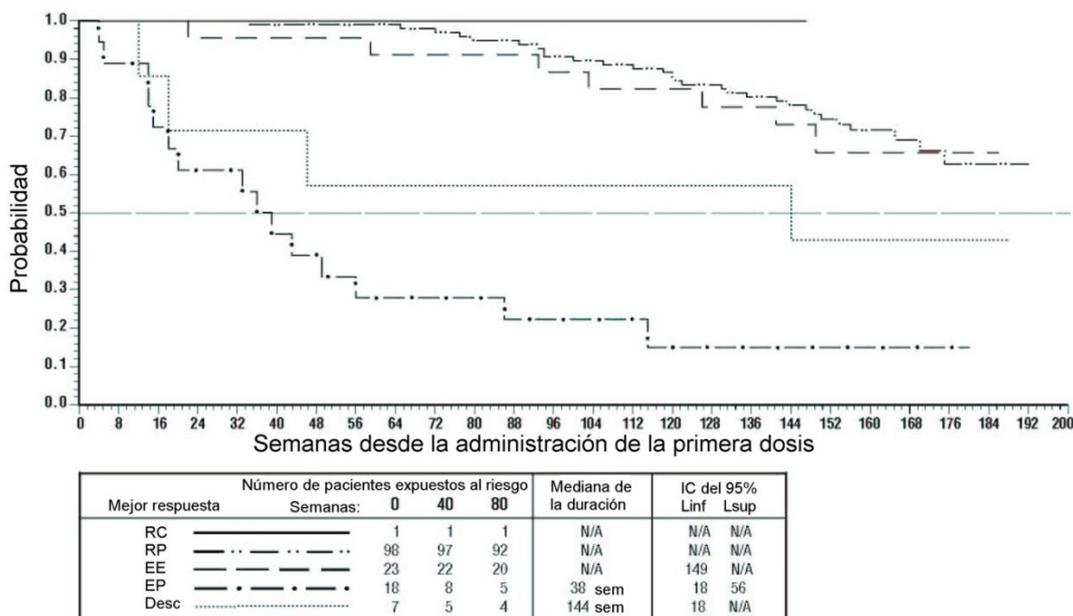
ninguna diferencia de supervivencia entre los pacientes cuya enfermedad se estabilizó y los que consiguieron una remisión parcial (Figura 3).

Figura 2 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia general desde el inicio del estudio, según el tratamiento



Cociente de riesgos instantáneos: 0,852, prueba logarítmico-ordinal $p = 0,5537$.

Figura 3 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia general desde el inicio del estudio, según la mejor remisión



Estudio clínico en el tratamiento adyuvante de los TEGI

El tratamiento adyuvante con Glivec se investigó en un estudio de fase III multicéntrico, de doble enmascaramiento, larga duración y comparativo con placebo (Z9001) en el que participaron 713 pacientes. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin recidiva (SSR), que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de recidiva o la muerte por cualquier causa.

Glivec prolongó de manera significativa la supervivencia sin recidiva ya que el 75% de los pacientes del grupo de Glivec no habían presentado recidivas después de 38 meses, frente a 20 meses en el grupo del placebo (IC del 95% [30 no estimable]; [14 no estimable], respectivamente); (cociente de riesgos instantáneos = 0,398 [0,259; 0,610], $p < 0,0001$). Al cabo de un año, la supervivencia sin recidiva fue significativamente mayor con Glivec (97,7%) que con el placebo (82,3%), ($p < 0,0001$), por lo que Glivec redujo aproximadamente un 89% el riesgo de recidiva frente al placebo (cociente de riesgos instantáneos = 0,113 [0,049; 0,264]).

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento (SSG XVIII/AIO) se comparó el tratamiento de 12 meses de duración con el de 36 meses de duración (con 400 mg de Glivec/día) en pacientes que habían sido objeto de una resección quirúrgica del TEGI en presencia de una de las características siguientes: un diámetro del tumor > 5 cm y un número de mitosis > 5/50 campos de gran aumento (CGA); o un diámetro del tumor > 10 cm y un número indeterminado de mitosis o un tumor de cualquier tamaño con un número de mitosis > 10/50 CGA o tumores fragmentados en la cavidad peritoneal. Hubo un total de 397 pacientes que dieron su consentimiento y fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de estudio (199 pacientes al grupo de 12 meses y 198 al de 36 meses), la edad mediana fue de 61 años (entre 22 y 84 años). El seguimiento mediano fue de 54 meses (desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de cierre de la base de datos), con un total de 83 meses transcurridos desde la aleatorización del primer paciente hasta la fecha de cierre.

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin recidiva (SSR), que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de recidiva o la muerte por cualquier causa.

Los treinta y seis meses (36) de tratamiento con Glivec prolongaron significativamente la SSR en comparación con los 12 meses de tratamiento con Glivec (cociente de riesgos instantáneos [HR] general = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$ y un HR de 0,42 [0,28; 0,61] posterior al mes 12) (Tabla 11, Figura 4). Hubo 84 (42%) y 50 (25%) casos de SSR en total en los grupos de tratamiento de 12 y 36 meses, respectivamente.

Además, los treinta y seis (36) meses de tratamiento con Glivec prolongaron significativamente la supervivencia general (SG) en comparación con el tratamiento de 12 meses con Glivec (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabla 11, Figura 5). El número total de muertes fue de 25 en el grupo de 12 meses de tratamiento y de 12 en el de 36 meses.

Tabla 11 Tratamiento con Glivec de 12 y 36 meses de duración (estudio SSGXVIII/AIO)

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

Figura 4 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recidiva (criterio principal de valoración; población por IDT)

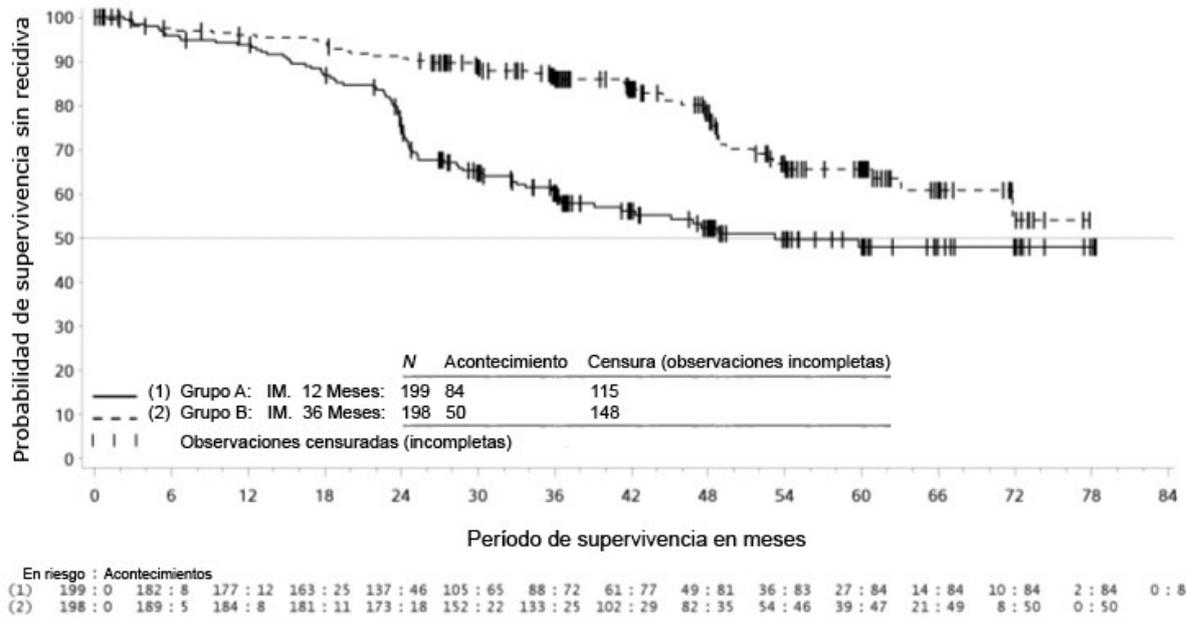
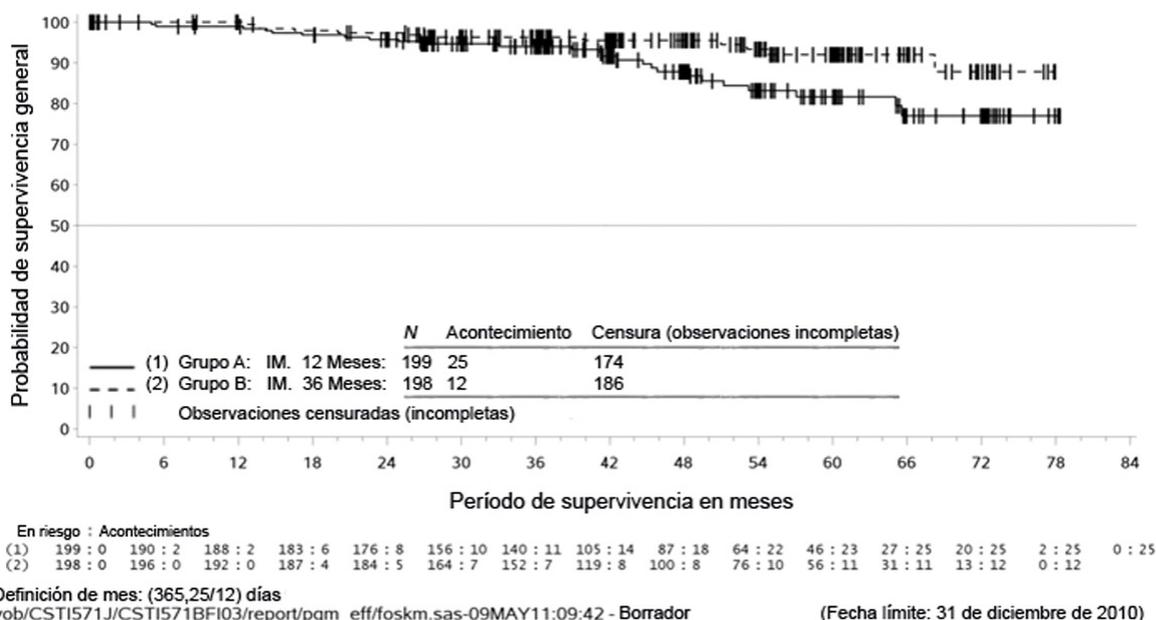


Figura 5 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia general (población por IDT)



Estudios clínicos en el DFSP

Se efectuó un estudio clínico multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento (estudio B2225), para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas a las tirosina-cinasas ABL, KIT o PDGFR. Este estudio incluyó a 12 pacientes con DFSP de un total de 185 pacientes, de los cuales 45 padecían enfermedades hemáticas y 140 distintos tumores sólidos. El criterio principal de eficacia para los pacientes del grupo de tumores sólidos se basó en los porcentajes de remisión objetiva. Esta población, cuya edad variaba de 23 a 75 años, recibió 800 mg diarios de Glivec. En el momento de la admisión de los pacientes en el estudio, el DFSP era metastásico, localmente recidivante después de una resección quirúrgica inicial y no se consideraba nuevamente resecable. Los casos de otros 6 pacientes con DFSP tratados con Glivec (de 18 meses a 49 años de edad) se describen en 5 informes (de casos clínicos) publicados. La población total que recibió un tratamiento del DFSP fue de 18 pacientes, 8 de ellos con enfermedad metastásica. Los adultos descritos en la literatura médica publicada recibieron 400 mg diarios (4 casos) u 800 mg diarios (1 caso) de Glivec. El paciente pediátrico recibió 400 mg/m²/día, dosis que se incrementó posteriormente hasta 520 mg/m²/día. Las remisiones debidas al tratamiento se indican en la Tabla 12.

Tabla 12 Porcentaje de remisión en 18 pacientes con DFSP tratados con Glivec

| Remisión tumoral | Número de pacientes | % |
|--------------------|---------------------|----|
| Remisión completa | 7 | 39 |
| Remisión parcial * | 2 | 11 |
| Total | 15 | 83 |

* 5 pacientes se libraron de la enfermedad gracias a una intervención quirúrgica

Doce de estos 18 pacientes consiguieron una remisión completa (7 pacientes) o se libraron de la enfermedad gracias a una intervención quirúrgica tras haber conseguido una remisión parcial (5 pacientes, entre ellos un niño), lo que corresponde a un porcentaje de remisión completa del 67%. Otros 3 pacientes consiguieron una remisión parcial, lo que arroja un porcentaje total de remisión del 83%. De los 8 pacientes con enfermedad metastásica, cinco consiguieron una remisión (62%), la cual fue completa en tres de ellos (37%). La duración mediana del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, y la máxima de 24,3 meses, mientras que en la literatura publicada esta duración varía de 4 semanas a más de 20 meses.

Estudios clínicos en la insuficiencia hepática

En un estudio de pacientes con diversos grados de disfunción hepática (leve, moderada o grave, véase la clasificación de la función hepática de la Tabla 13), la exposición media al imatinib (AUC normalizado en función de la dosis) no fue mayor que la de los pacientes cuya función hepática era normal. En este estudio, se administraron sin riesgo alguno 500 mg diarios a pacientes con disfunción hepática leve y 300 mg diarios a otros pacientes. Aunque los pacientes con disfunción hepática moderada o grave solo recibieron una dosis diaria de 300 mg, los análisis farmacocinéticos permiten predecir que se puede administrar una dosis de 400 mg sin riesgo alguno (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Tabla 13 **Clasificación de la función hepática**

| Disfunción hepática de la función hepática | Pruebas Leve |
|--|--------------|
|--|--------------|

Bilirrubina total: = 1,5 LSNI

ASAT: >LSNI (puede ser normal o <LSNI, si la bilirrubina total es >LSNI)

Bilirrubina total: > 1,5-3,0 LSNI ASAT: cualquier valor

Bilirrubina total: > 3-10 LSNI ASAT: cualquier valor

LSNI = límite superior del intervalo normal de valores institucionales.

ASAT = aspartato-transaminasa sérica (anteriormente denominada SGOT).

Estudios clínicos en la insuficiencia renal

En un estudio clínico realizado en pacientes con distintos grados de disfunción renal (leve, moderada y grave; véase la clasificación de la función renal en la Tabla 14 a continuación), la exposición media al imatinib (AUC normalizado en función de la dosis) aumentó de 1,5 a 2 veces con respecto a los pacientes con función renal normal, lo que correspondió a una concentración plasmática elevada de glucoproteína ácida α , a la

que el imatinib se fija fuertemente. No se observó correlación entre la exposición al imatinib y la gravedad de la deficiencia renal. En este ensayo, la dosis de 800 mg/día fue inocua en los pacientes con disfunción renal leve, y la dosis de 600 mg/día se empleó en la disfunción renal moderada. La dosis de 800 mg no se probó en los pacientes con disfunción renal moderada debido al número limitado de pacientes admitidos. Asimismo, solo 2 pacientes admitidos con disfunción renal grave recibieron la dosis baja de 100 mg, sin que se probaran dosis más altas. El ensayo no incluyó pacientes hemodializados. Los datos publicados en la literatura científica mostraron que una dosis diaria de 400 mg era bien tolerada por un paciente hemodializado con enfermedad renal terminal. La exposición plasmática de este paciente fue del mismo orden de magnitud que los valores del imatinib y de su metabolito CGP74588 que se aprecian en los pacientes con función renal normal. La diálisis no alteró la cinética plasmática del imatinib. En vista de que la excreción renal representa una vía de eliminación menor del imatinib, los pacientes dializados con insuficiencia renal grave podrían recibir tratamiento con una dosis inicial de 400 mg. Sin embargo, se recomienda cautela en estos pacientes. La dosis puede reducirse en caso de intolerancia o aumentarse en caso de poca eficacia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética)

| Tabla 14 | Clasificación de la función renal | Disfunción renal | Pruebas |
|-----------------|--|-------------------------|----------------|
| | Leve | CrCl = 40-59 ml/min | |
| | Moderada | CrCl = 20-39 ml/min | |
| | Grave | CrCl = ≤ 20 ml/min | |

CrCl = Depuración de creatinina

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Se han efectuado estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora con el imatinib. Los órganos más afectados por la acción farmacológica del imatinib son la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfáticos, las gónadas y el tracto gastrointestinal. Otros órganos afectados son el hígado y el riñón.

El imatinib fue embriotóxico y teratógeno en las ratas. La fecundidad no se vio afectada en el estudio preclínico de fecundidad y desarrollo embrionario inicial, aunque se observaron disminuciones del peso de los testículos y epidídimos, así como una reducción de la cantidad de espermatozoides móviles en los machos que recibieron la dosis alta. En el estudio preclínico de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Glivec tampoco afectó la fecundidad de las crías de la primera generación.

No se identificaron nuevos órganos afectados en el estudio de toxicidad durante el desarrollo de ratas juveniles (entre los días 10 y 70 después del parto). En el estudio de toxicidad en animales juveniles, se observaron efectos transitorios durante el desarrollo y retrasos de la apertura de la vagina y la separación del prepucio cuando la exposición era unas 0,3 a 2 veces mayor que la exposición pediátrica media que se obtiene con la mayor dosis recomendada de 340 mg/m². También se han registrado muertes en animales juveniles (alrededor de la fase de destete) cuando la exposición era aproximadamente el doble de la exposición pediátrica media que se obtiene con la mayor dosis recomendada de 340 mg/m².

En el estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, la administración de 15, 30 y 60 mg/kg/día de imatinib produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de los machos con 60 mg/kg/día y de las hembras con dosis \geq 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló miocardiopatía (ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papiloma de la glándula prepucial como causas principales de muerte o motivos de sacrificio. Los órganos afectados por las alteraciones neoplásicas fueron los riñones, la vejiga, la uretra, la glándula prepucial y la glándula clitorídea, el intestino delgado, las paratiroides, las suprarrenales y el estómago no glandular. Las mayores dosis examinadas que no produjeron efectos tóxicos en los distintos órganos que presentaban lesiones neoplásicas fueron las siguientes: 30 mg/kg/día para riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y estómago no glandular, y 15 mg/kg/día para la glándula prepucial y la glándula clitorídea.

Se observó papiloma o carcinoma de la glándula prepucial o clitorídea con las dosis de 30 y 60 mg/kg/día de imatinib, que son aproximadamente 0,5 a 4 veces o 0,3 a 2,4 veces mayores que la exposición diaria humana (basada en el AUC) obtenida con la dosis de 400 u 800 mg diarios, respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces mayores que la exposición diaria infantil (basada en el AUC) lograda con la dosis de 340 mg/m². El adenoma o carcinoma renal, el papiloma de vejiga y uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de la paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y los papilomas o carcinomas del estómago no glandular se observaron con la dosis de 60 mg/kg/día.

No se sabe si los hallazgos del estudio de carcinogénesis en ratas revisten importancia para los seres humanos. Un análisis de los datos de seguridad de los estudios clínicos y de las notificaciones espontáneas de eventos adversos no arrojó pruebas de que la incidencia general de neoplasias malignas sea mayor en los pacientes tratados con Glivec que en la población general.

Las lesiones no neoplásicas que no se habían identificado en estudios preclínicos previos afectaban al sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Las alteraciones más importantes fueron la hipertrofia y dilatación cardíaca acompañada de signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ningún requisito en especial.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2019.