FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Departamento de Registro Farmacéutico

GLIVEC®

(mesilato de imatinib)

100 y 400 mg, comprimidos recubiertos con película
50 mg y 100 mg, cápsulas duras

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Mohammed Muneeruddin
Autores del CDS:	Robert Miranda, Diane Chan
Aprobación por GLC:	13 de diciembre de 2010, 23 de mayo de 2011, modif. el 7 de julio de 2011 y el 14 de febrero de 2012
Fecha de distribución:	13 de abril de 2012
Nº de referencia:	2012-PSB/GLC-0531-s

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Versión del documento: Última

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Glivec®

Inhibidor de proteína-tirosina-cinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos con película.

Cápsulas duras.

Comprimidos recubiertos de 100 mg, ~~divisibles~~

~~Comprimidos recubiertos con película de color amarillo muy oscuro o naranja parduseo, redondos, con la marca «NVR» de un lado y una ranura y «SA» del otro.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Comprimidos recubiertos de 400 mg, ~~no divisibles~~

~~Comprimidos recubiertos con película de color amarillo muy oscuro o naranja parduseo, ovalados, biconvexos y de bordes biselados. Con la marca «NVR» de un lado y «SL» del otro.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Cápsulas de 50 mg

~~Polvo blanco o amarillento dentro de una cápsula opaca de color entre amarillo claro y amarillo anaranjado que lleva la marca «NVR-SH».~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Cápsulas de 100 mg

~~Polvo blanco o amarillento dentro de una cápsula opaca de color entre naranja y naranja grisáceo que lleva la marca «NVR-SI».~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Sustancia farmacéutica

Comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 100 o 400 mg de imatinib (en forma de mesilato).

Cápsulas duras

Cada cápsula contiene 50 o 100 mg de imatinib (en forma de mesilato).

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Comprimidos recubiertos con película de 100 o 400 mg ~~(divisibles o no divisibles)~~

~~Comprimido: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.~~

~~Película de recubrimiento: Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cápsulas de 50 mg

~~Cápsula: Celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.~~

~~Valvas de la cápsula: Gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171).~~

~~Tinta de impresión: Óxido de hierro rojo (E172).~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cápsulas de 100 mg

~~Cápsula: Celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.~~

~~Valvas de la cápsula: Gelatina, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171).~~

~~Tinta de impresión: Óxido de hierro rojo (E172).~~

~~Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

INDICACIONES

Glivec está indicado para el:

- tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia 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 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 linfocítica 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 con 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 irresecable 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 irresecable, recidivante o metastásico.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La terapia debe instaurarla un médico que tenga experiencia en el tratamiento de los pacientes con hematopatías malignas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con alimentos 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 ingerir 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 deglutir las cápsulas, su contenido se diluirá en un vaso de agua o jugo de manzana sin agitar. 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 en edad de procrear 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 EN EDAD DE PROCREAR, 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.

Población destinataria general

Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg al día para los pacientes adultos con leucemia mielógena en fase crónica y de 600 mg al día para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas graves ni una neutrocitopenia o una trombocitopenia importantes no asociadas con la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg diarios como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), remisión hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la remisión hemática o citogenética conseguida anteriormente Con respecto al uso en niños, véase el apartado POBLACIONES ESPECIALES.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec es 600 mg/día para los pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda Ph+. Con respecto al uso en niños, véase el apartado POBLACIONES ESPECIALES.

Posología en los SMD/TMP

La dosis recomendada de Glivec es 400 mg/día para los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos-trastornos mieloproliferativos.

Posología en la MS

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg al día en pacientes adultos con mastocitosis sistémica sin la mutación D816V de c-Kit o con estado mutacional desconocido, o en pacientes que no han conseguido una remisión satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (enfermedad hemática clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α), se recomienda una dosis inicial de 100 mg al día. En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 mg a 400 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec en los pacientes adultos con SHE o LEC es de 400 mg al día.

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 al día. En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 mg a 400 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

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 mg 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 al día para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la extirpación 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 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 grave, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio haya cedido. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la gravedad inicial del acontecimiento.

Si la concentración de bilirrubina es >3 x LSIN (límite superior de los valores institucionales normales) o la concentración de transaminasas hepáticas es >5 x LSIN, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser <1,5 x LSIN y las concentraciones de transaminasas <2,5 x LSIN. 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/m^2/día.

Reacciones adversas hemáticas

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

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutrocitopenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (dosis inicial de 100 mg)	RAN < 1,0 x10^9/l o trombocitos < 50 x10^9/l	1. Suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea ≥ 1,5 x10^9/l y los trombocitos ≥ 75 x10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave).
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI (dosis inicial de 400 mg)	RAN < 1,0 x10^9/l o trombocitos < 50 x10^9/l	1. Suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea ≥ 1,5 x10^9/l y los trombocitos ≥ 75 x10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior

		a la reacción adversa grave). 3. Si el RAN vuelve a ser <1,0 x10^9/l o los trombocitos < 50 x10^9/l, repetir el 1er paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (dosis de 340 mg/m^2)	RAN < 1,0 x10^9/l o trombocitos < 50 x10^9/l	1. Suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea ≥ 1,5 x10^9/l y los trombocitos ≥ 75 x10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave). 3. Si el RAN vuelve a ser <1,0 x10^9/l o los trombocitos < 50 x10^9/l, repetir el 1er paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 260 mg/m^2.
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg[c])	[a] RAN < 0,5 x10^9/l o trombocitos < 10 x10^9/l	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[d]. 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 ≥ 1 x10^9/l y los trombocitos ≥ 20 x10^9/l y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg[d].
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	RAN < 1,0 x10^9/l o trombocitos < 50 x10^9/l	1. Suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea ≥ 1,5 x10^9/l y los trombocitos ≥ 75 x10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg. 3. Si el RAN vuelve a ser <1,0 x10^9/l o los trombocitos < 50 x10^9/l, repetir el 1er paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg.

RAN = cifra absoluta de neutrófilos
[a] después de al menos 1 mes de tratamiento
[b] o 260 mg/m^2 en niños
[c] o 340 mg/m^2 en niños
[d] o 200 mg/m^2 en niños

Poblaciones especiales

Niños

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

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LLA Ph+ o LMC en fase crónica o en fase avanzada se recomienda la dosis diaria de 340 mg/m^2 (no debe sobrepasarse la dosis total de 600 mg diarios). 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 diarios. 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 al 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 clinicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con la rifampicina u otros inductores potentes del CYP3A4, el ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la ciclosporina o la pimozida) o sustratos del CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la 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 de cerca las concentraciones de tirotropina (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 elevaciones 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, 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 cuidadosamente 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 acontecimientos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar de cerca 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 hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardiógeno 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 las 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 las concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno evidencia 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 irresecable o metastásico, 211 pacientes (el 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 irresecable 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 ubicación gastrointestinal del tumor puede haber sido la causa de las notificaciones de hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento (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).

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 la presencia de neutrocitopenia 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 (CrCL) 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. No hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal (medida a través de la depuración de creatinina) entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCL de 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).

Conducción y uso de máquinas

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 que sientan mareos, la vista borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Se recomienda cautela al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

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: neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los acontecimientos fueron leves o moderados y sólo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a un acontecimiento relacionado 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 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 acontecimientos 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. Otras reacciones adversas importantes a Glivec que pueden guardar una relación causal con el medicamento son: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda,

hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias graves, síndrome de lisis tumoral y retraso del crecimiento infantil.

Según la gravedad 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 clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: Muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100, < 1/10); infrecuente (≥ 1/1000, < 1/100); rara (≥ 1/10 000, < 1/1000); muy rara (< 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.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos de LMC y TEGI

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	Neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia
Frecuente	Pancitopenia, neutrocitopenia 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
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 intracraneana, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuente	Edema parpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, vista borrosa
Infrecuente	Irritación 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, edema pulmonar congestivo [3]
Raro	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Trastornos vasculares[4]	
Frecuente	Crisis vasomotoras, hemorragia
Infrecuente	Hipertensión, hematoma, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	Disnea, 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	Flatulencia, 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, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria)
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	Elevación de enzimas hepáticas
Infrecuente	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raro	Insuficiencia hepática[9], 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, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas

Raro	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 exantematosa 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, polaquiuria
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, escalofríos moderados, escalofríos intensos
Infrecuente	Dolor torácico, malestar general
Pruebas complementarias	
Muy frecuente	Aumento de peso
Frecuente	Disminución de peso
Infrecuente	Elevación de creatinina, creatina-fosfocinasa, lactato-deshidrogenasa y fosfatasa alcalina en sangre
Raro	Elevación de amilasa en sangre

[1]La neumonía fue sumamente frecuente 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 acontecimientos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.

[4]Se registraron con suma frecuencia crisis vasomotoras en los pacientes con TEGI, así como acontecimientos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) 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]Se observó con suma frecuencia dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal en los pacientes con TEGI.

[8]El dolor osteomuscular y los acontecimientos conexos 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 graves 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 al nilotinib (Glivec).

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas desde la comercialización

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	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal[2]
Raro	Diverticulitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía,~~retraso del crecimiento infantil~~
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 lisis tumoral

[1] Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutrocitopenia grave y otras afecciones concomitantes graves.

[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 neutrocitopenia y la anema fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 registradas con mayor frecuencia. La mielosupresión de 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 acontecimientos adversos, como pancitopenia, linfocitopenia y depresión medular.

La depresión hemática alcanzaba su grado máximo con la dosis mayor y parecía depender del estadio de la LMC; la neutrocitopenia 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 neutrocitopenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 son de aproximadamente el 10% y el 1%, respectivamente).

Hemorragia

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 aquejados de hemorragias del SNC y gastrointestinales durante el tratamiento con imatinib padecen 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.

Edema y retención de líquido

El edema es un efecto tóxico 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 asidua 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. ~~La mayoría de los pacientes que presentaron edema y retención de líquido eran ancianos (mayores de 65 años)~~

En un estudio clínico, la frecuencia de acontecimientos 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. La insuficiencia cardíaca congestiva observada más asiduamente en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI podría indicar diferencias en ciertos factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial de la toxicidad cardíaca publicado recientemente en el marco del estudio de la EORTC de 942 pacientes con TEGI de carácter irresecable 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 graves en la piel

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapular y pruriginoso 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 que recibieron el imatinib en alguna de sus indicaciones. A menudo se trata de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas y maculopapulares en el antebrazo, el tronco o la cara 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 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 grave. Las anomalías de las pruebas de la función hepática consisten generalmente en elevaciones 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. Esta 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 (paratirina). 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 obtenidos a los 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, indicaron que el 19,1% de los pacientes tratados con 400 mg y el 15,5% de los pacientes que recibieron 800 mg experimentaron una reducción de grado 3 o 4 del fosfato y que el 5,1% de los pacientes tratados con 400 mg y el 0,9% de los pacientes que recibieron 800 mg experimentaron una reducción de grado 3 o 4 del calcio.

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 TEGI. En el caso de los TEGI 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 TEGI, posiblemente debido a la obstrucción tumoral causada por los TEGI metastásticos, así como en la indicación de tratamiento adyuvante por las adherencias 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 en niños

Glivec parece afectar la talla de los niños, especialmente 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 graves

Se han observado con Glivec acontecimientos respiratorios graves, a veces mortales, como insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y fibrosis

pulmonar. En muchos de esos casos existían de antemano afecciones cardíacas o pulmonares que podían asociarse a los acontecimientos pulmonares graves.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, especialmente la neutrocitopenia 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 neutrocitopenias de grado 3 o 4 (RAN $<1{,}0x10^9/l$) y de trombocitopenias (cifra de trombocitos $<50x10^9/l$) fue 4 a 6 veces mayor (59-64% y 44-63% de neutrocitopenias y trombocitopenias, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% de neutrocitopenia y 8,9% de trombocitopenia). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica se observó neutrocitopenia de grado 4 (RAN $<0{,}5x10^9/l$) y trombocitopenia (cifra de trombocitos $<10x10^9/l$) en el 3,6% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios neutrocitopénicos y trombocitopénicos fue por lo general de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos 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 neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En los pacientes con TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico (estudio B2222) se registró anemia de grado 3 en el 5,4% de ellos y anemia de grado 4 en el 0,7%, que bien pudo relacionarse con hemorragias gastrointestinales o intratumorales en por lo menos algunos de esos pacientes. Se observó neutrocitopenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y en el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente padeció trombocitopenias de grado 4. Las disminuciones de las cifras de leucocitos y neutrófilos se produjeron fundamentalmente en las primeras seis semanas de tratamiento, observándose valores relativamente estables de allí en más.

Bioquímica

Se observaron elevaciones pronunciadas 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 medicamento (la duración mediana de estos episodios fue de una semana aproximadamente). En menos del 1% de los pacientes con LMC, el tratamiento debió interrumpirse antes de tiempo por anomalías en las pruebas de la función hepática. En los pacientes con TEGI (estudio B2222) se registró un 6,8% de casos de elevaciones de grado 3 o 4 de la alanina-aminotransferasa [ALAT o SGPT] y un 4,8% de casos de elevaciones de grado 3 o 4 de la aspartato-aminotransferasa [ASAT o SGOT]. El aumento de bilirrubina era inferior al 3%.

Ha habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y de insuficiencia hepática; algunos con consecuencias fatales.

INTERACCIONES

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 $C_{máx}$, del $AUC_{(0-24)}$ y del $AUC_{(0-\infty)}$ del 54%, 68% y 74% de los valores respectivos obtenidos sin el tratamiento con la 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 plasmática 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 la 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 del imatinib. Se produce un aumento significativo de la exposición al imatinib (la media de $C_{máx}$ 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)

El imatinib duplica la media de $C_{máx}$ y aumenta unas 3,5 veces la media del AUC 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). El imatinib (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).

El imatinib 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 (Glivec) dos veces al día ejerció un débil efecto inhibidor del metabolismo del metoprolol mediado por la forma CYP2D6, aumentando aproximadamente un 23% la $C_{máx}$ 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.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres en edad de procrear

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

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de Glivec en las gestantes. Los estudios en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconocen los posibles riesgos para el feto. Glivec no se debe usar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se usa durante el embarazo, se advertirá a la paciente de los posibles riesgos que corre el feto. Desde la comercialización del producto se han registrado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes de mujeres tratadas con Glivec.

Lactancia

Tanto el imatinib como su metabolito activo pueden pasar a la leche materna. Se ha determinado que el cociente de concentraciones leche/plasma 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 de 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).

SOBREDOSIS

Se tienen escasos antecedentes de administración de dosis superiores a las terapéuticas. Algunos casos aislados de sobredosis de Glivec se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura científica. En general, el desenlace de estos casos ha sido la mejora 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 acontecimientos según la sobredosis recibida:

Sobredosis en adultos

Entre 1200 y 1600 mg (duración variable de 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, exantema, eritema, edema, tumefacción, cansancio, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito. **Entre 1800 y 3200 mg** (hasta 3200 mg al día durante 6 días): adinamia, mialgia, elevación de CPK, elevación 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 recuento de neutrófilos, elevación de las transaminasas.

Entre 8 y 10 g (como dosis única): 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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora de proteína-tirosina-cinasas que inhibe con gran potencia la actividad de la tirosina-cinasa BCR-ABL, así como varias tirosina-cinasas receptoras: Kit, el receptor del factor de células precursoras (SCF) codificado por el proto-oncogén *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 proteína-tirosina-cinasas que inhibe con gran potencia la tirosina-cinasa del oncogén *BCR-ABL* (Región del Punto de Ruptura - 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 frescas 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), c-Kit, y bloquea los acontecimientos 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 SMD/TMP, SHE/LEC y DFSP podrían estar implicadas la activación constitutiva del PDGFR o de las proteína 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.

Farmacocinética

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 media de biodisponibilidades absolutas de la formulación de imatinib en cápsula es del 98%. El coeficiente de variación del AUC plasmático del imatinib es de 40 a 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_{max} y una prolongación del t_{max} 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 de interés clínico, se fija a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α, y en menor grado a las lipoproteínas.

Metabolismo

El metabolito principal de 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 semivida ($t_{½}$) 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 covariantes y de la comedicación, tanto en la depuración como en el volumen, parece ser pequeño y no lo suficientemente pronunciado como para justificar el ajuste de la dosis.

Farmacocinética en niños

Al igual que en 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/m^2 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/m^2 reveló una acumulación de fármaco 1,7 veces mayor tras la administración diaria repetida.

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos aquejados de 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/m^2 una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m^2 una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) 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 la elevación (cifra 1,5 veces mayor) de la glucoproteína ácida $\alpha 1$, 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 mielógena 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, diagnóstivo 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]/m^2/día de IFN y 20 mg/m^2/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 seis 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 grave intolerancia al mismo. Se asignaron aleatoriamente 1106 pacientes en total a sendos grupos de 553 pacientes cada uno. 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 ± 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 grave 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 acontecimientos: 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)	*n*=553	*n*=553
Remisión hemática		
Remisión hemática completa (%)	534 (96,6)*	313 (56,6)*
[IC de 95%]	[94,7, 97,9]	[52,4, 60,8]
Remisión citogenética		
Remisión significativa *n* (%)	490 (88,6)	129 (23,3)
[IC de 95%]	[85,7, 91,1]	[19,9, 27,1]
Remisión citogenética completa *n* (%)	456 (82,5)	64 (11,6)
Remisión citogenética parcial *n* (%)	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 leucocitica<10 x10^9/l, trombocitos <450 x10^9/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 cuanitativa en tiempo real con transcripción inversa) en comparación con un valor inicial normalizado.

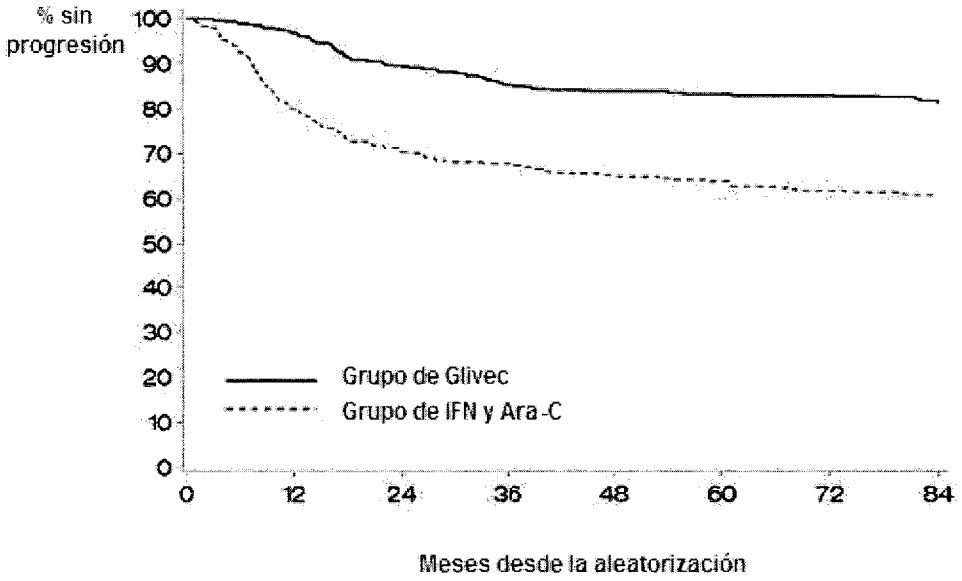
Durante el período de seguimiento de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Glivec: 37 (6,7%) que implicaron una progresión a la fase acelerada o la crisis blástica, 31 (5,6%) la pérdida la remisión citogenética significativa, 15 (2,7%) la pérdida de la remisión hemática completa 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% (59, 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 acontecimiento. 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, sólo 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 cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y el otro completa, en este último caso junto con remisión molecular). En los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno de ellos volvió a conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes a quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551). Estas reacciones más frecuentes fueron hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y elevaciones 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 se dividieron en tres categorías principales: fracaso hemático (29%), fracaso citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento con dosis ≥25 x10^6 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 y la supervivencia general de los pacientes tratados con 600 mg es de 22,9 y 42,5 meses (medianas), respectivamente. En un análisis multifactorial, la dosis de 600 mg se asoció con una mejora del tiempo hasta la progresión, independiente del número 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/m^2/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/m^2/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 respuesta 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.

ALL 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 sólo 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 (sin grupos de comparación) (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) observados 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

Estudio	AAU02	ADE04	AJP01	AUS01	AFR09	AIT04	ADE10[§]	
	Glivec y QT	Glivec y QT	Glivec y QT	Glivec y QT	Glivec y QT/cortico-esteroides	Glivec y cortico-esteroides	Glivec	QT
		Cohorte 2						
N (pacientes incluidos en la evaluación de la RHC)	12	45	80	21	29	18	27	26
RHC (%)	58	95	96	95	72	100	96	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 (p<0,0001)	61 – 94 (p<0,01)	29 (p=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 (%)	-	NP	-	75**	-	-	-	
ST (mediana) (m)	-	-	-	-	-	20	-	

RHC = remisión hemática completa QT = quimioterapia

SSE = supervivencia sin enfermedad ST = supervivencia total

m = meses

ND = dato no disponible

* p<0,01

[§] después de la inducción

** en los primeros 20 pacientes tanto LLA recién diagnosticada como recidivante o resistente al tratamiento

[&] en todos los pacientes, incluidos los pacientes con LLA recién diagnosticada, recidivante y 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/m^2/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 de referencia 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 de comparación 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%. El tiempo mediano transcurrido hasta la progresión 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 supervivencia general mediana 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 proteína-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 llevaba 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). Sólo 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 transplante 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. La Tabla 6 recoge los resultados obtenidos.

Tabla 6 Remisión en los SMD/TMP

	N	Remisión hemática completa	Remisión citogenética
	(Número de pacientes)	(%)	(%)
Población general	31	45	39
Translocación t5 cromosómica implicada	12	83	83
Translocación t4 cromosómica implicada	2	100	50
Otros / sin translocación	16	13	6

	N	Remisión hemática completa	Remisión citogenética
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 al día se describieron en 10 informes y series (de casos clínicos) publicados. 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 yuxtamembranosa (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 c 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 deleción de CHIC2)	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 presentaba simultáneamente LMC y 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 irresecable o metastásico

Se realizaron dos estudios clínicos multinacionales de fase III, aleatorizados y sin enmascaramiento (SWOG, EORTC), en pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable 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 irresecable o metastásico con positividad de CD117.

En el ensayo 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 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 *N*=818	800 mg de Glivec *N*=822	Total *N*=1640
Supervivencia sin progresión (meses)			
(Mediana del 50%)	18,9	23,2	21,0
[IC de 95%]	[17,4, -21,2]	[20,8, -24,9]	[19,4, -22,5]
Supervivencia general (meses)	49,0	48,7	48,8
[IC de 95%]	[45,3, -60,0]	[45,3, -51,6]	[46,3, -51,6]
Mejor remisión tumoral total			
Remisión completa (RC)	43 (5,3%)	41 (5,0%)	84 (5,1%)
Remisión parcial (RP)	377 (46,1%)	402 (48,9%)	779 (47,5%)
No confirmada (NC)*	235 (28,7%)	224 (27,3%)	459 (28,0%)
Progresión de la enfermedad	103 (12,6%)	78 (9,5%)	181 (11,0%)
Falta	60 (7,3%)	77 (9,4%)	137 (8,4%)

*NC = Incluye a los pacientes con remisión no confirmada, sin cambio y sin progresión del cáncer.

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 irresecable o metastásico. Participaron en este estudio 147 pacientes, que fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos para recibir ya sea 400 o bien 600 mg por vía oral una vez al día durante 36 meses.

El principal indicio de eficacia fueron los porcentajes de remisión objetiva. La caracterización de la remisión debía basarse en los criterios del grupo SWOG (*Southwestern Oncology Group*). 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)

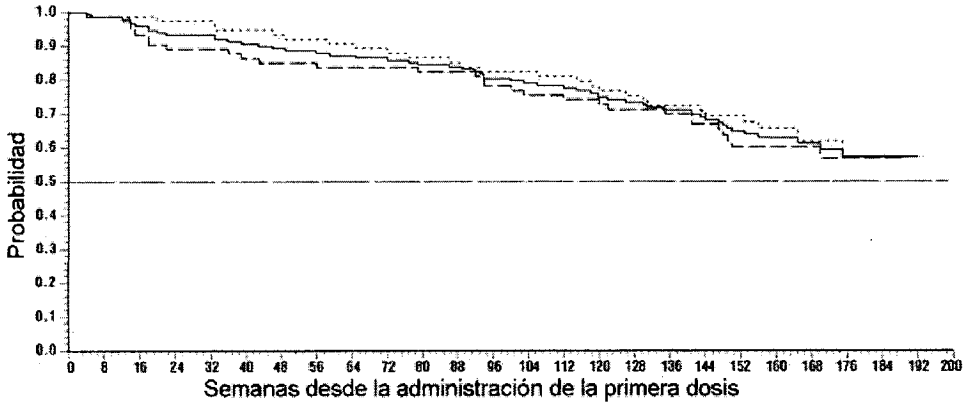
	Todas las dosis (*n*=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74)
Mejor remisión	***n* (%)**
Remisión completa	1 (0,7)
Remisión parcial	98 (66,7)
Enfermedad estable	23 (15,6)
Enfermedad progresiva	18 (12,2)
No evaluable	5 (3,4)
Desconocida	2 (1,4)

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

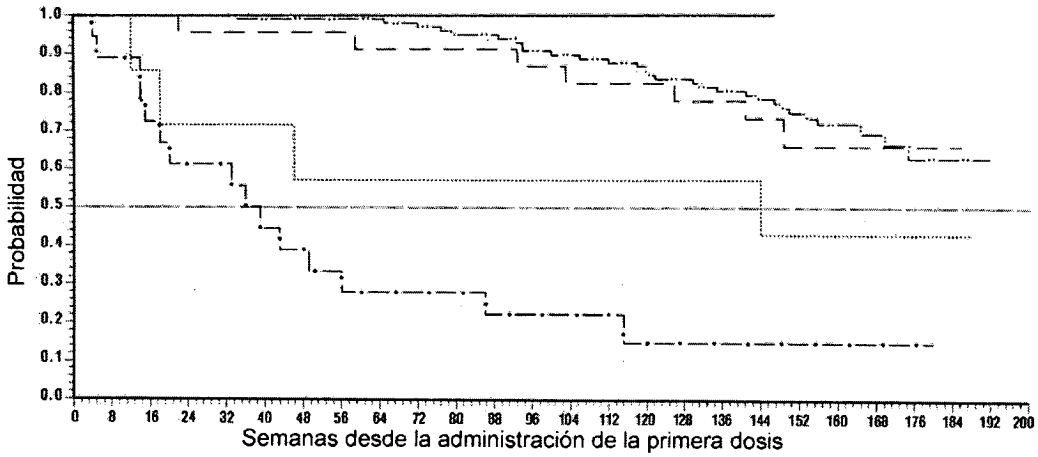
Figura 2 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia general desde el inicio del estudio, según el tratamiento



Tratamiento	Número de pacientes expuestos al riesgo Semanas: 0	40	80	Mediana de la duración	IC del 95% Linf	Lsup
400mg	73	63	60	N/A	150	N/A
600mg	74	70	62	N/A	165	N/A
Combinado	147	133	122	N/A	175	N/A

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



Mejor respuesta	Número de pacientes expuestos al riesgo Semanas: 0	40	80	Mediana de la duración	IC del 95% Linf	Lsup
RC	1	1	1	N/A	N/A	N/A
RP	98	97	92	N/A	N/A	N/A
EE	23	22	20	N/A	149	N/A
EP	18	8	5	38 sem	18	56
Desc	7	5	4	144 sem	18	N/A

Estudio clínico en el tratamiento adyuvante de 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 de valoración principal 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 de valoración principal 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 meses y de 36 meses de duración (estudio SSGXVIII/AIO)

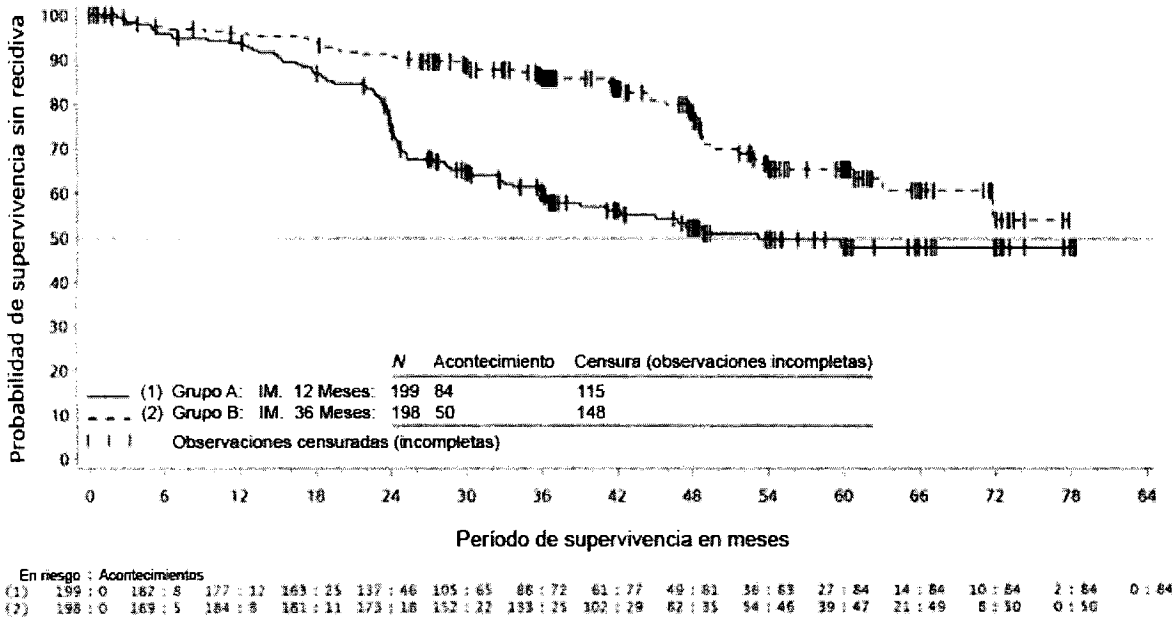
	Grupo de tratamiento de 12 meses	Grupo de tratamiento de 36 meses
SSR	**%(IC)**	**%(IC)**
12 meses	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 meses	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94)
36 meses	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 meses	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 meses	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

	Grupo de tratamiento de 12 meses	Grupo de tratamiento de 36 meses
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 de valoración principal; población por IDT)**

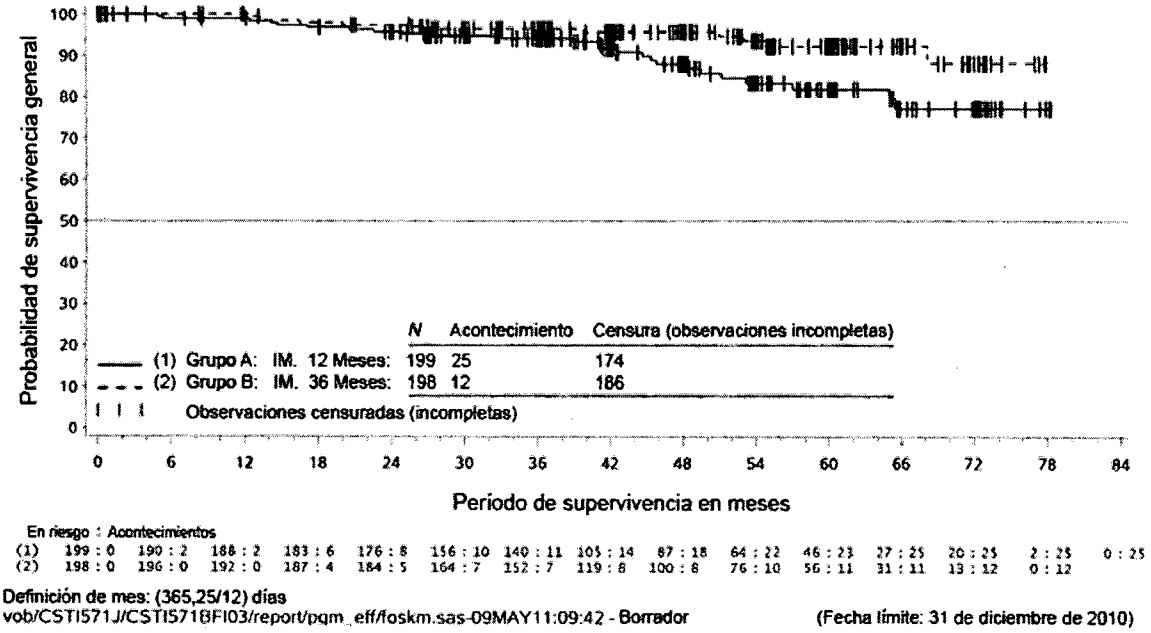


En riesgo : Acontecimientos

(1)	199 : 0	182 : 8	177 : 12	163 : 25	137 : 46	105 : 65	86 : 72	61 : 77	49 : 81	36 : 63	27 : 84	14 : 84	10 : 84	2 : 84	0 : 84
(2)	198 : 0	169 : 5	184 : 8	181 : 11	173 : 18	152 : 22	133 : 25	102 : 29	82 : 35	54 : 46	39 : 47	21 : 49	8 : 50	0 : 50	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 proteína-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. La población con tumores sólidos recibió 800 mg diarios de Glivec. En el momento de la admisión de los pacientes (de entre 23 a 75 años de edad) 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 incluyó a 18 pacientes, 8 de ellos con enfermedad metastásica. Los pacientes 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/m^2/día, dosis que se incrementó posteriormente hasta 520 mg/m^2/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 *	8	44
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 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 no produjeron efectos tóxicos las dosis de 500 mg diarios administradas a pacientes con disfunción hepática leve y de 300 mg diarios dadas a otros pacientes. Aunque los pacientes con disfunción hepática moderada o grave sólo 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	Pruebas de la función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSN

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

LSN=límite superior del intervalo normal de valores institucionales.
ASAT =aspartato-aminotransferasa (anteriormente denominada SGOT).

Estudios clínicos en 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 normalizada 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 α1, 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 estudio, se administró la dosis de 800 mg al día sin problemas a pacientes con disfunción renal leve y la dosis de 600 mg al día a pacientes con disfunción renal moderada. No se estudió la dosis de 800 mg en los pacientes con disfunción renal moderada debido al número limitado de pacientes admitidos. Asimismo, sólo 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 médica indicaron que la dosis diaria de 400 mg era bien tolerada por un paciente hemodializado con nefropatía 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. Dado que la eliminación renal de imatinib no es considerable, 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 ineficacia (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 de la función renal
Leve	Depuración de creatinina = 40-59 ml/min
Moderada	Depuración de creatinina = 20-39 ml/min
Grave	Depuración de creatinina ≤ 20 ml/min

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.

En el estudio de carcinogenia de 2 años de duración 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 ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales que murieron 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 mg diarios o de 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/m^2. 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 carcinogenia 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 acontecimientos 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.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Protéjase de la humedad.

Glivec no se debe tomar después de la fecha de caducidad marcada en el envase (véase «EXP»).

Glivec debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ningún requisito en especial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Fabricante: Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: abril de 2012

~~® = marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL