

Departamento de Registro Farmacéutico

GLIVEC® (mesilato de imatinib)
100 mg y 400 mg, comprimidos recubiertos

Información básica para la prescripción

Versión 3.3

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como es la Información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 10 de marzo de 2022
Número de referencia (SLC): 2021-PSB/GLC-1261-s
Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Nombres comerciales

Comprimidos recubiertos

GLIVEC® 100 y 400 mg, comprimidos recubiertos

Nota: Glivec® se conoce como Gleevec® (mesilato de imatinib), comprimidos, en Estados Unidos, Canadá e Israel.

1 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos

Comprimidos de 100 mg, divisibles

De color amarillo muy oscuro o anaranjado parduzco, recubiertos, biconvexos, con la inscripción «NVR» impresa en relieve hundido de un lado y, del otro, con la inscripción «SA» y una ranura.

Comprimidos de 400 mg, divisibles

De color amarillo muy oscuro o anaranjado parduzco, ovaloides, biconvexos y de bordes biselados, con la inscripción «400» impresa en relieve hundido de un lado y, del otro, con una ranura y la inscripción «SL» a cada lado de la ranura.

De color amarillo muy oscuro o anaranjado parduzco, recubiertos, ovaloides, biconvexos y de bordes biselados, con la inscripción «gleevec» impresa en relieve hundido de un lado y una ranura del otro.

La información puede diferir en algunos países.

Sustancia activa

Comprimidos recubiertos

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

Excipientes

Comprimidos recubiertos de 100 o 400 mg (divisibles o no divisibles)

Contenido del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

Contenido del recubrimiento: hipromelosa, macrogol 4000, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

La información puede diferir en algunos países.

2 Indicaciones

Glivec está indicado para el:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) (véase la información relativa al uso pediátrico en el apartado 4 Posología y administración).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α (IFN- α) (véase la información relativa al uso pediátrico en el apartado 4 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 a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR) .
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-KIT o con estado mutacional desconocido de c-KIT .
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) malignos irresecables o metastásicos asociados a KIT (CD117) (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 protuberante (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico .

3 Posología y administración

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

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

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, estos 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 no puede tragar las cápsulas (por ejemplo, pacientes pediátricos), su contenido se disolverá en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. Como en los estudios con animales se observó toxicidad para la función reproductora y puesto que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano, las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que abran las cápsulas deberán manipularlas con cuidado y evitar el contacto cutáneo y ocular con el contenido de las mismas, así como su inhalación (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia y

mujeres y varones con capacidad de procrear). Es imprescindible lavarse las manos inmediatamente después de manipular las cápsulas abiertas.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

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

Población destinataria general

Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg/d para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica. Si no ocurren reacciones adversas severas ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas a la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg/d en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg/d 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), respuesta hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de respuesta citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hemática o citogenética conseguida anteriormente.

Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec es de 600 mg/d para los pacientes adultos con LLA Ph+. Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en los SMD/TMP

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SMD/TMP.

Posología en la MS

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con MS sin la mutación D816V de KIT o con estado mutacional desconocido, o para los pacientes que no han conseguido una respuesta satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (hemopatía clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SHE o LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan

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

Posología en los TEGI

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con TEGI malignos irresecables o metastásicos es de 400 mg/d.

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

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

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/d para los pacientes adultos con DFSP.

Ajuste posológico debido a reacciones adversas

Reacciones adversas no hemáticas

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

Si la concentración de bilirrubina es $>3 \times \text{LSIN}$ (límite superior institucional de la normalidad) o la concentración de transaminasas hepáticas es $>5 \times \text{LSIN}$, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser $<1,5 \times \text{LSIN}$ y las concentraciones de transaminasas $<2,5 \times \text{LSIN}$. 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 pacientes pediátricos de 340 a 260 mg/m²/d.

Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la Tabla 4-1.

Tabla 4-1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (dosis inicial de 100 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI (dosis inicial de 400 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).

		3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (en una dosis de 340 mg/m ²)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer 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 CAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<10 \times 10^9/l$	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 la CAN sea $\geq 1 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg ^d .
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg. 3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg.

CAN = cifra absoluta de neutrófilos

^a después de al menos 1 mes de tratamiento.

^b o 260 mg/m² en pacientes pediátricos.

^c o 340 mg/m² en pacientes pediátricos.

^d o 200 mg/m² en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

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/d (véase el apartado 11 Farmacología clínica). Sin embargo, se recomienda cautela en estos pacientes. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Disfunción hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg/d. La dosis puede reducirse en caso de no ser tolerada (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No hay antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+ . Los antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos en otras indicaciones son muy escasos o nulos .

La posología en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+, se recomienda administrar dosis diarias de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (sin superar un total de $600 \text{ mg}/\text{d}$). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. En la LMC cabe la posibilidad, además, de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

4 Contraindicaciones

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

5 Advertencias y precauciones

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes de la CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4, sustratos de la CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos de la CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (véase el apartado 8 Interacciones).

Hipotiroidismo

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

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o severa) deben supervisarse minuciosamente el hemograma de sangre periférica y las enzimas hepáticas (véanse los apartados 4 Posología y administración, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica).

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con 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 quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Retención de líquido

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

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

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

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración eosinófila oculta en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardiogénico 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 temporariamente la administración de Glivec. Los SMD/TMP y la MS pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Hemorragia gastrointestinal

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de 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 7 Reacciones adversas).

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como el imatinib. Algunos casos con implicación de fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que obligaron a un trasplante de hígado o tuvieron desenlace mortal (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

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

Pruebas de laboratorio

Hematología

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado 4 Posología y administración.

Función hepática

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 4 Posología y administración (subapartado Reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Función renal

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, esta no afecta apenas la farmacocinética de Glivec. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal, debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (Clcr), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (Clcr: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal severa (Clcr < 20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado 4 Posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

El tratamiento prolongado con Glivec puede asociarse con un deterioro clínicamente significativo de la función renal. Por ello, la función renal se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento con Glivec y vigilarse estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de disfunción renal. Si se observa una disfunción renal, se iniciarán los cuidados y el tratamiento pertinentes que recomiendan las guías terapéuticas habituales.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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 Glivec en el crecimiento de los pacientes pediátricos. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec (véase el apartado 7 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 sufrir efectos no deseados como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

6 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 eventos adversos en algún momento. Los más frecuentes (>10%) son: neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, peso aumentado, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor musculoesquelético, diarrea, erupción, fatiga y dolor abdominal. Los eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2% y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

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

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

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas (Tabla 7-1 y Tabla 7-2) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 7-1 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGI

Tabla 7-1 Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEGI

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Herpes zóster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras:	Infección por hongos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes:	Pancitopenia, neutropenia febril
Infrecuentes:	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia], linfadenopatía
Raras:	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Infrecuentes:	Hipopotasemia, apetito aumentado, hipofosfatemia, apetito disminuido, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras:	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Infrecuentes:	Depresión, libido disminuida, ansiedad
Raras:	Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea ²
Frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia
Infrecuentes:	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
Raras:	Presión intracraneal aumentada, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Edema palpebral, lagrimeo aumentado, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Infrecuentes:	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras:	Cataratas, glaucoma, papiledema
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Vértigo, acúfenos, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar

Raras:	Arritmia, fibrilación auricular, parada cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Trastornos vasculares⁴	
Frecuentes:	Rubefacción, hemorragia
Infrecuentes:	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frialdad periférica, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, epistaxis, tos
Infrecuentes:	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
Raras:	Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
Frecuentes:	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, boca seca, gastritis
Infrecuentes:	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raras:	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas
Infrecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras:	Insuficiencia hepática ⁹ , necrosis hepática ⁹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbitario, dermatitis o eccema o erupción
Frecuentes:	Prurito, edema facial, piel seca, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad
Infrecuentes:	Erupción pustulosa, contusión, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, propensión aumentada a los moretones, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones ampollas
Raras:	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de color de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético que incluye mialgia, artralgia, dolor óseo ⁸
Frecuentes:	Hinchazón articular
Infrecuentes:	Rigidez articular y muscular
Raras:	Debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento del número de micciones
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Infrecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento de tamaño de la mama, edema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Edema y retención de líquido, fatiga
Frecuentes:	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos moderados, escalofríos intensos
Infrecuentes:	Dolor torácico, malestar general
Pruebas complementarias	
Muy frecuentes:	Peso aumentado
Frecuentes:	Peso disminuido

Infrecuentes:	Creatinina elevada en sangre, creatina-fosfocinasa elevada en sangre, lactato-deshidrogenasa elevada en sangre, fosfatasa alcalina elevada en sangre
Raras:	Amilasa elevada en sangre

¹ La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGl

² La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGl

³ A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica

⁴ La rubefacción fue más frecuente en los pacientes con TEGl, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia), más frecuentes en los pacientes con TEGl y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica)

⁵ El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGl y en los pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC en fase crónica

^{6/7} El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGl

⁸ El dolor musculoesquelético y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGl.

⁹ Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han notificado tras 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 a Glivec.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas tras la comercialización del producto

Infecciones e infestaciones	
De frecuencia desconocida:	Reactivación de la hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuentes:	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Raras:	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Raras:	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Trombosis o embolia
Muy raras:	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes:	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
Raras:	Diverticulitis, EVAG
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, paniculitis (incluido eritema nudoso)
Raras:	Queratosis liquenoide, liquen plano, pénfigo
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica
De frecuencia desconocida:	Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pseudoporfiria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes:	Dolor musculoesquelético tras la interrupción del tratamiento (incluidos mialgia, dolor en una extremidad, artralgia, dolor óseo y dolor espinal)
Infrecuentes:	Osteonecrosis
Raras:	Rabdomiólisis o miopatía
De frecuencia desconocida:	Retraso del crecimiento infantil

Trastornos del aparato reproductor

Muy raras:	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
------------	---

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Raras:	Síndrome de lisis tumoral
--------	---------------------------

¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes graves.

² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.

Descripción de reacciones adversas específicas

Mielosupresión

La mielosupresión es muy frecuente en los pacientes con cáncer tratados con Glivec. La mielosupresión, la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 registradas con mayor frecuencia. La mielosupresión en los pacientes con LMC tratados con Glivec fue generalmente reversible, y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. En pocos pacientes hubo que retirar el medicamento. También se han notificado otros eventos adversos, como pancitopenia, linfopenia y depresión de la médula ósea.

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

Hemorragias

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

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 tumorales. La menor frecuencia de hemorragia gastrointestinal se observó generalmente en la indicación de tratamiento de primera

línea de la LMC y de tratamiento adyuvante de los TEGI. También se han recibido notificaciones esporádicas de EVAG tras la comercialización de Glivec.

Edema y retención de líquido

El edema es una reacción adversa frecuente del imatinib presente en más del 50% de los pacientes que reciben el medicamento en cualquiera de sus indicaciones. Depende de la dosis, y al parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas de imatinib. La manifestación más común es el edema periorbitario, seguido de cerca por el edema de las extremidades inferiores. 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 más grave de los pacientes con LMC avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal en los pacientes con edema y retención de líquido.

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

Reacciones adversas cutáneas severas y erupciones

Se han notificado erupciones eritematosas, maculopapulosas y pruriginosas generalizadas que pueden desaparecer en el curso del tratamiento. Algunos pacientes pueden padecer prurito no acompañado de erupción, y en ocasiones se observa un componente exfoliativo. Una nueva exposición al medicamento provoca la reaparición de la erupción 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 erupciones hasta en un tercio de los pacientes tratados con imatinib en alguna de sus indicaciones. A menudo se trata de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas, maculopapulosas o exfoliativas en el antebrazo, el tronco o la cara, o generalizadas con expresión sistémica. Las biopsias de la piel han revelado una reacción tóxica al fármaco y la presencia de un infiltrado celular mixto. La mayoría de las erupciones son leves y remiten de forma espontánea, pero los casos raros más severos, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, el eritema multiforme o el DRESS, pueden obligar a interrumpir o retirar de forma definitiva el tratamiento. Como cabía esperar, las reacciones cutáneas fueron

más frecuentes con el imatinib que con el placebo en el estudio clínico del fármaco como tratamiento adyuvante de los TEGI.

Hepatotoxicidad

Durante los ensayos preclínicos y clínicos se ha observado hepatotoxicidad, en ocasiones severa. Las anomalías de las pruebas de la función hepática consisten generalmente en aumentos leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observan cifras elevadas de bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones no se manifiesta hasta pasados 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 grado 3 o 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. La disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. En presencia del imatinib, se observa en los osteoclastos una disminución de RANKL (factor de diferenciación de osteoclastos) dependiente de la dosis. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede provocar una respuesta compensadora que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH (hormona paratiroidea). Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los resultados preclínicos ni se ha demostrado una asociación con los eventos adversos óseos (por ejemplo, fracturas).

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

Obstrucción, perforación y úlceras gastrointestinales

La úlcera gastrointestinal, que en casos extremos puede ser una manifestación de la irritación local causada por el imatinib, se ha observado en una proporción pequeña de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia o necrosis tumorales, 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 gastrointestinal o íleo se observó en la población con TEGI, posiblemente debido a la obstrucción tumoral causada por los TEGI metastásicos, así como en la indicación de tratamiento adyuvante por las adherencias resultantes de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Cabe la posibilidad de que exista una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Glivec, aunque algunos casos se prestaban a confusión debido a la

administración de otros medicamentos y a la existencia de factores de riesgo independientes (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Retraso del crecimiento en pacientes pediátricos

Glivec parece afectar la estatura de los niños, especialmente la de los prepúberes. No se puede descartar que exista una relación causal entre el retraso del crecimiento en los pacientes pediátricos y el tratamiento con Glivec, aunque la información disponible en algunos casos de retraso del crecimiento en pacientes con LMC era escasa (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Reacciones adversas respiratorias severas

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

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

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

En los pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos (estudio B2222) se registró anemia de grado 3 y 4 en el 5,4% y el 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pudieron relacionarse con hemorragias gastrointestinales o intratumorales en por lo menos algunos de esos pacientes. Se observaron neutropenias de grado 3 y 4 en el 7,5% y el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente presentó trombocitopenia de grado 4. La disminución de las cifras de leucocitos y neutrófilos se produjo principalmente en las primeras seis semanas de tratamiento, observándose valores relativamente estables posteriormente.

Bioquímica

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

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

7 Interacciones

Interacciones observadas que desaconsejan el uso concomitante

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib

Los inductores de la 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 $C_{m\acute{a}x}$, del $AUC_{(0-24)}$ y del $AUC_{(0-\infty)}$ del 54%, 68% y 74% de los valores respectivos obtenidos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos que recibieron Glivec durante un tratamiento con antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE), por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El AUC 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 rifampicina u otros inductores de la CYP3A4, deben considerarse otras opciones terapéuticas con 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, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) pueden reducir el metabolismo e incrementar las concentraciones de imatinib. Se produce un aumento significativo de la exposición al imatinib (la media de $C_{m\acute{a}x}$ y de AUC del imatinib aumenta un 26% y un 40%, respectivamente) en los individuos sanos tratados simultáneamente con imatinib y una sola dosis de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Se debe ejercer cautela cuando se administra Glivec con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

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

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

Glivec inhibe asimismo la actividad de las isoformas CYP2C9 y CYP2C19 *in vitro*. Se observó una prolongación del tiempo de protrombina (TP) tras la coadministración de warfarina. Cuando se administran cumarínicos, se debe vigilar el TP por un cierto tiempo al comenzar y al finalizar el tratamiento con Glivec y cada vez que se modifique 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 de la CYP3A4. La administración de 400 mg de imatinib dos veces al día ejerció un débil efecto inhibitorio del metabolismo del metoprolol mediado por la forma CYP2D6, aumentando aproximadamente un 23% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del metoprolol. Dado que la coadministración de Glivec y de sustratos de la CYP2D6 como el metoprolol no parece representar un factor de riesgo de interacciones farmacológicas, es posible que no sea necesario ajustar la dosis.

Glivec inhibe *in vitro* la vía metabólica de *O*-glucuronidación del paracetamol (K_i 58,5 μ M).

La coadministración de Glivec (400 mg/d durante 8 días) y paracetamol (dosis única de 1000 mg al octavo día) en pacientes con LMC no modificó la farmacocinética del paracetamol.

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

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

8 Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los datos de los estudios de reproducción animal, la administración de Glivec a mujeres embarazadas puede provocar daños fetales. No se han realizado ensayos clínicos sobre el uso de Glivec en mujeres embarazadas. Desde la comercialización del producto se han registrado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes de mujeres tratadas con Glivec. Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratas demostraron que el mesilato de imatinib induce teratogenia (incidencia aumentada de anomalías congénitas) cuando se administra durante la gestación en dosis equivalentes, una vez tenida en cuenta la superficie corporal, a la dosis humana máxima recomendada (800 mg/d). Glivec solo debe utilizarse

durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. Si se usa durante el embarazo, se deberá advertir a la paciente de los riesgos que corre el feto.

Datos

En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejas, durante el período de la organogénesis se trató a hembras preñadas con dosis orales de mesilato de imatinib de hasta 100 y 60 mg/kg/d, respectivamente.

En las ratas, el mesilato de imatinib fue teratógeno con dosis de 100 mg/kg/d (que una vez tomada en cuenta la superficie corporal equivalen aproximadamente a la dosis humana máxima de 800 mg/d); la cantidad de fetos con encefalocele y exencefalia fue mayor que en los animales de comparación históricos y estos hallazgos se asociaron con ausencia o subdesarrollo de huesos craneales. La reducción del peso fetal medio se asoció con osificaciones retardadas .

En las conejas, la administración de dosis 1,5 veces mayores que la dosis humana máxima de 800 mg/d (una vez tomada en cuenta la superficie corporal) no provocó ningún efecto sobre los parámetros reproductores (sitios de implantación, cantidad de fetos vivos, proporción de sexos y peso fetal). El examen de los fetos no reveló alteraciones morfológicas yatrógenas.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal se trató a ratas con dosis orales de hasta 45 mg/kg/d de mesilato de imatinib durante la gestación (organogénesis) y la lactancia. En el grupo tratado con 45 mg/kg/d, en cinco animales apareció una secreción vaginal roja en los días 14 o 15 de la gestación. Se desconoce la importancia de esta observación, dado que todas las hembras sacaron camadas viables y en ninguna hubo aumento de las pérdidas posimplantacionales. Otros efectos observados en las madres con la dosis de 45 mg/kg/d (que una vez tomada en cuenta la superficie corporal equivale a aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima de 800 mg/d) fueron un aumento de las cifras de mortinatos y de crías fallecidas entre los días 0 y 4 del puerperio. En la generación F1, con esta misma dosis se observó una reducción del peso corporal medio entre el nacimiento y el sacrificio terminal, y la cantidad de crías en las que se cumplió el criterio de separación prepucial fue algo menor. No hubo más efectos destacables en los parámetros de desarrollo ni en las pruebas conductuales. La fecundidad de la generación F1 no se vio afectada, pero con la dosis de 45 mg/kg/d se observaron efectos sobre la reproducción consistentes en un aumento del número de resorciones y un descenso del número de fetos viables. La dosis máxima sin efecto observado (NOEL) fue de 15 mg/kg/d tanto para las madres como para la generación F1.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Tanto el imatinib como su metabolito activo pueden pasar a la leche materna. Se desconocen los efectos de la exposición del lactante a dosis bajas de imatinib. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en el lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento ni como mínimo en los 15 días posteriores a la retirada del tratamiento con Glivec .

Datos en seres humanos

Se ha determinado que el cociente de concentración plasma/leche es de 0,5 en el caso del imatinib y de 0,9 para el metabolito, lo que indica una mayor distribución del metabolito en la leche. Teniendo en cuenta la concentración conjunta de imatinib y del metabolito y la ingestión máxima diaria de leche de los lactantes, se prevé que la exposición total será de alrededor del 10% de una dosis terapéutica.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Mujeres

A las mujeres con capacidad de procrear se les aconsejará que usen anticoncepción eficaz (métodos que se traduzcan en tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Glivec y durante como mínimo los 15 días posteriores a la retirada del tratamiento con Glivec.

Infertilidad

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. 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 de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Glivec tampoco afectó la fecundidad de las crías de la generación F1.

9 Sobredosis

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

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

Sobredosis en adultos

Entre 1200 y 1600 mg (duración variable de 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, cansancio, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, apetito disminuido. **Entre 1800 y 3200 mg** (hasta 3200 mg/d durante 6 días): debilidad, mialgia, CPK elevada, bilirrubina elevada, dolor gastrointestinal. **Con 6400 mg** (como dosis única): un caso descrito en la literatura científica que padeció náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia (fiebre), hinchazón facial, recuento disminuido de neutrófilos, transaminasas elevadas.

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

Sobredosis en niños

Un varón de 3 años que recibió una dosis única de 400 mg padeció vómitos, diarrea y anorexia, mientras que otro varón de 3 años que recibió una dosis única de 980 mg presentó recuento disminuido de leucocitos y diarrea.

10 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de tirosina-cinasas BCR-ABL. Código ATC: L01EA01 Modo de acción

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

Farmacodinámica

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

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

El imatinib es asimismo un inhibidor de las tirosina-cinasas receptoras del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGF) y del SCF, KIT, y bloquea los eventos celulares mediados por el PDGF y el SCF. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal que expresan la mutación activadora de KIT. Se ha propuesto que en la patogenia de los SMD/TMP, del SHE/LEC y el DFSP podrían estar implicadas la activación constitutiva del PDGFR o de las tirosina-cinasas ABL a raíz de una fusión con diversas proteínas o 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 el día 1 y el día 7 o 28, momento en que las concentraciones plasmáticas habían alcanzado ya el estado de equilibrio.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de la formulación de imatinib en cápsula es del 98%. El coeficiente de variación del AUC plasmática del imatinib es del 40% al 60% tras la administración oral. Cuando el imatinib se administró con una comida rica en grasas, la velocidad de absorción del imatinib acusó una reducción mínima (11% de reducción en la $C_{\text{máx}}$

y una prolongación del $T_{máx}$ de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) respecto a la situación en ayunas

Distribución

Los experimentos *in vitro* indican que el imatinib, en concentraciones de trascendencia clínica, se fija a proteínas plasmáticas en torno al 95%, sobre todo a la albúmina y a la glucoproteína ácida α , y en menor grado a lipoproteínas.

Biotransformación y metabolismo

El metabolito principal en la circulación sanguínea humana es el derivado piperazínico *N*-desmetilado (CGP71588), que presenta una potencia similar a la del compuesto original *in vitro*. El AUC plasmática 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 administrar 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.

La media de la vida media de eliminación aparente calculada en el estudio de farmacocinética con dosis únicas fue de 13,5 h. La vida media de todos los componentes plasmáticos marcados con ^{14}C osciló entre 41 y 72 h.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral del fármaco a voluntarios sanos, la vida media ($t_{1/2}$) fue de alrededor de 18 horas, lo cual indica que una sola administración diaria es adecuada. El aumento del AUC media 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 farmacocinética del imatinib con la administración repetida, y la acumulación fue unas 1,5 a 2,5 veces en el estado de equilibrio cuando el fármaco se administraba una vez al día.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad afectaba ligeramente al volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes mayores 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 la farmacocinética del imatinib.

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos con trastornos hemáticos (LMC, LLA Ph⁺ y otros trastornos tratados 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, otras características demográficas, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al imatinib. El análisis confirmó que la exposición al imatinib en los pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos tratados con 400 o 600 mg de imatinib una vez al día

Disfunción orgánica

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan por vía renal de forma apreciable. En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, la exposición plasmática parece ser mayor que en los pacientes con función renal normal. La exposición es aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor, que se correlaciona con el aumento (cifra 1,5 veces mayor) de la glucoproteína ácida α , a la que el imatinib se fija fuertemente. La depuración del imatinib libre es probablemente similar en los pacientes con disfunción renal y con función renal normal, ya que la eliminación renal representa solamente una vía secundaria de eliminación del imatinib (véanse los apartados 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica - Farmacodinámica) .

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 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica - Farmacodinámica y Farmacocinética).

11 Estudios clínicos

Estudios clínicos en la LMC

La eficacia de Glivec se basa en las tasas totales de respuesta hemática y citogenética y en la supervivencia sin progresión del cáncer.

Se realizaron tres ensayos internacionales no comparativos de fase II a gran escala, sin enmascaramiento, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y positividad del cromosoma Filadelfia (Ph⁺) en fase avanzada, blástica o acelerada, en pacientes con otras leucemias Ph⁺ o con LMC en fase crónica que habían sido tratados previamente con IFN- α 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 más de 60 años, y entre un 10% y un 12%, más de 70 años.

Fase crónica, diagnóstico reciente: en este ensayo clínico de fase III se comparó Glivec en monoterapia con una combinación de IFN- α y citarabina (Ara-C). Se permitió a los pacientes cambiar de grupo terapéutico si no conseguían una respuesta con el tratamiento (ausencia de respuesta hemática completa a los 6 meses, aumento del número de leucocitos y ausencia de respuesta citogenética significativa a los 24 meses) o si dejaban de responder al tratamiento (pérdida de la respuesta hemática completa o de la respuesta citogenética significativa) o presentaban una severa intolerancia al mismo. En el grupo de Glivec, los pacientes recibieron 400 mg diarios. En el grupo del IFN- α , la dosis deseada de IFN- α fue de 5 MUI/m²/d por vía subcutánea en combinación con una dosis subcutánea de Ara-C igual a 20 mg/m²/d por espacio de 10 días/mes.

Un total de 1106 pacientes procedentes de 177 centros de 16 países fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 553 pacientes cada uno. Las características iniciales estaban bien repartidas en ambos grupos. La mediana de edad 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; el 89,9% era de raza blanca y el 4,7% de raza negra. En la fecha de cierre de este análisis (7 años después de la admisión del último paciente), 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- α . La duración mediana del tratamiento de segunda línea con Glivec fue de 64 meses. El 60% de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Glivec siguen recibiendo tratamiento de primera línea. En estos pacientes, la dosis media de Glivec fue de 403 \pm 57 mg. La dosis diaria media del conjunto de los pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea con Glivec fue de 406 \pm 76 mg. Debido a la mayor tasa de interrupciones del tratamiento y de cambios de grupo terapéutico, solo el 2% de los pacientes asignados al grupo del IFN- α sigue recibiendo el tratamiento de primera línea. En el grupo del IFN- α , 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 la intolerancia severa al tratamiento (26%) y la progresión del cáncer (14%) . El criterio principal de eficacia del estudio es la supervivencia sin progresión, definida como uno de los siguientes eventos: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de la respuesta hemática completa o de la respuesta citogenética significativa o, en los pacientes que no consiguieron una respuesta hemática completa, un aumento de los leucocitos pese a recibir un tratamiento apropiado. La respuesta citogenética significativa, la respuesta hemática, la respuesta 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 12-1 ilustra los datos relativos a la respuesta.

Tabla 12-1 Respuesta en el ensayo de LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses)

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

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

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

Criterios de respuesta hemática (todas las respuestas deben confirmarse después de ≥4 semanas): leucocitos $<10 \times 10^9/l$, trombocitos $<450 \times 10^9/l$, mielocitos + metamielocitos $<5\%$ en la sangre, sin blastos ni promielocitos sanguíneos, basófilos $<20\%$, sin afectación extramedular.

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

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

Las tasas de respuesta hemática completa, respuesta citogenética significativa y respuesta citogenética completa con el tratamiento de primera línea se estimaron por el método de Kaplan-Meier, suprimiendo del análisis los datos de los pacientes que no habían conseguido una respuesta en la fecha del último examen. Así, este método arrojó las tasas acumuladas de respuesta con el tratamiento de primera línea con Glivec que figuran en la Tabla 12-2.

Tabla 12-2 Estimación de la tasa acumulada de respuesta con el tratamiento de primera línea con Glivec

Meses de tratamiento	% de respuesta hemática completa	% de respuesta citogenética significativa	% de respuesta citogenética completa
12 meses	96,4%	84,6%	69,5%
24 meses	97,2%	89,5%	79,7%
36 meses	97,2%	91,1%	83,6%
48 meses	98,2%	91,9%	85,2%
60 meses	98,4%	91,9%	86,7%
84 meses	98,4%	91,9%	87,2%

Para analizar los resultados a largo plazo, los pacientes asignados al tratamiento con Glivec se compararon con los que recibieron el IFN-α. Los datos de los pacientes que cambiaron de grupo terapéutico antes de la progresión del cáncer no fueron objeto de censura estadística en el momento del cambio, sino que los eventos sufridos por estos pacientes después del cambio se atribuyeron al tratamiento asignado originalmente.

Durante el período de seguimiento de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Glivec: 37 (6,7%) que implicaron una progresión a la fase acelerada o la crisis blástica, 31 (5,6%) la pérdida de la respuesta citogenética significativa, 15 (2,7%) la pérdida de la respuesta 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- α + Ara-C, de las cuales 130 ocurrieron durante el tratamiento de primera línea con esta asociación.

La tasa estimada de supervivencia sin progresión a los 84 meses es del 81,2% (IC del 95%: 78; 85) en el grupo de Glivec y del 60,6% (56; 5) en el grupo de comparación ($p < 0,001$) (Figura 12-1). Las tasas anuales de progresión con Glivec fueron del 3,3% en el primer año tras iniciar el estudio, del 7,5% en el segundo año y del 4,8%, 1,7%, 0,8%, 0,3% y 2,0% en los años tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo del estudio, respectivamente.

La tasa estimada de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 84 meses fue significativamente superior en el grupo de Glivec que en el de IFN- α (92,5% [90; 95] frente al 85,1% , $p < 0,001$) (Figura 12-2). La tasa anual de progresión disminuyó al prolongarse el tratamiento: las tasas anuales de progresión a la fase acelerada o la crisis blástica fueron del 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% y 0,4% del primero al séptimo año, respectivamente.

Figura 12-1 Tiempo transcurrido hasta la progresión (principio de intención de tratar - IDT)

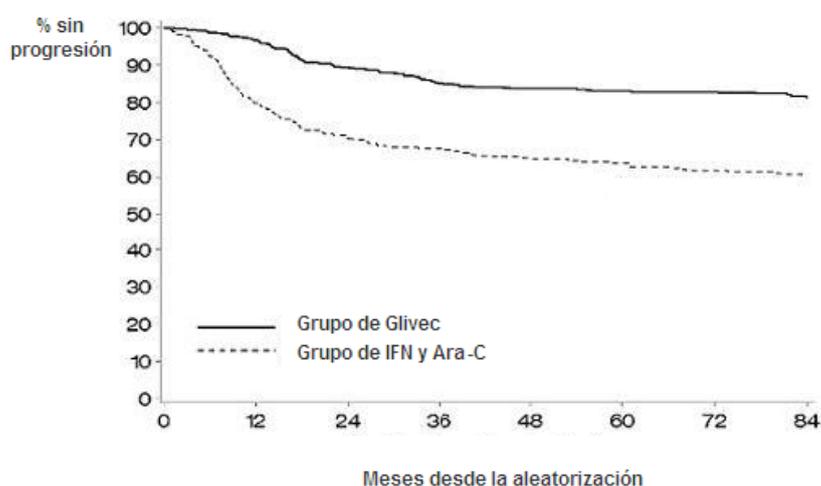
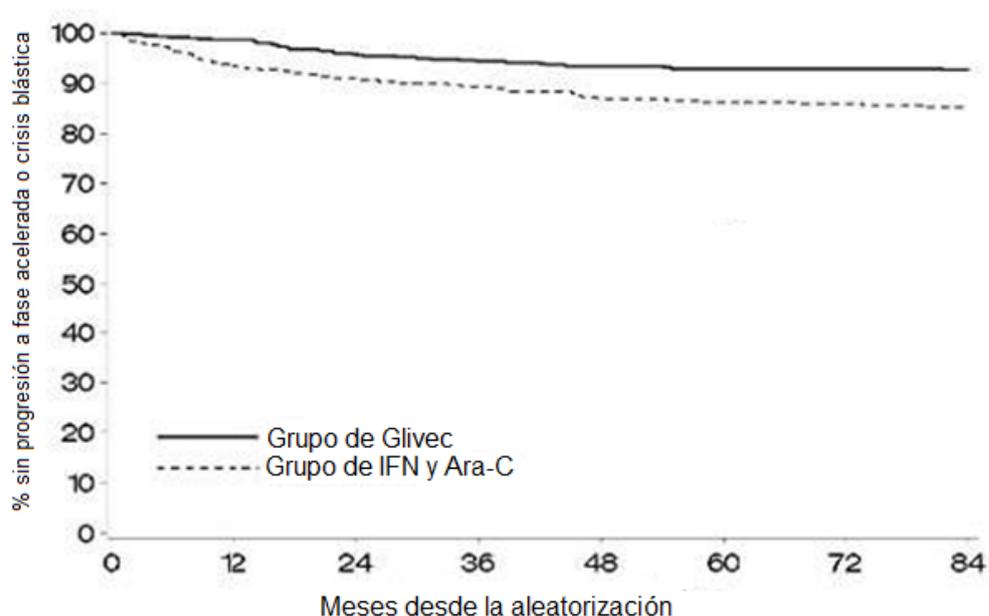


Figura 12-2 Tiempo transcurrido hasta la progresión a fase acelerada o crisis blástica (principio de intención de tratar - IDT)



En total murieron 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes en los grupos tratados con Glivec e IFN- α + Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la supervivencia global estimada era del 86,4% (83; 90) frente al 83,3% (80; 87) en los grupos aleatorizados de Glivec e IFN- α + Ara-C, respectivamente ($p = 0,073$, prueba del orden logarítmico). La elevada tasa de cambio de grupo terapéutico de IFN- α + Ara-C a Glivec influyó considerablemente en el tiempo transcurrido hasta el evento. Además, el número de pacientes que recibieron un trasplante de médula ósea después de suspender el tratamiento en estudio fue mayor en el grupo del IFN- α + Ara-C ($n = 66$; 38 de ellos, después de cambiar a Glivec) que en el grupo de Glivec ($n = 50$; 8 de ellos, después de cambiar al IFN- α) en la actualización de los 84 meses. Al suprimir del análisis las 48 muertes que ocurrieron después del trasplante de médula ósea, las tasas estimadas de supervivencia a los 84 meses fueron del 89,6% frente al 88,1% ($p = 0,200$, prueba del orden logarítmico). En el grupo de Glivec, solo se atribuyeron 31 muertes (5,6%) (anteriores al trasplante) a la LMC, frente a 40 (7,2%) en el grupo del IFN- α + 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, las tasas estimadas de supervivencia a los 84 meses fueron del 93,6% frente al 91,1% ($p = 0,1$, prueba logarítmico-ordinal). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica, el efecto del tratamiento con Glivec en la supervivencia se examinó más a fondo mediante un análisis retrospectivo de los datos anteriores obtenidos con Glivec y los datos básicos de otro ensayo clínico de fase III que utilizó un régimen idéntico de IFN- α + Ara-C ($n = 325$). En esta publicación se demostró la superioridad de Glivec sobre el IFN- α + Ara-C en cuanto a sus efectos respectivos en la supervivencia global ($p < 0,001$); después de 42 meses habían fallecido 47 (8,5%) pacientes tratados con Glivec frente a 63 (19,4%) tratados con la combinación de IFN- α + Ara-C.

El grado de respuesta citogenética influyó claramente en los resultados a largo plazo de los pacientes tratados con Glivec. Mientras que un 96% (93%) de los pacientes con respuesta citogenética completa (respuesta citogenética parcial) a los 12 meses no presentaban progresión

a la fase acelerada o la crisis blástica a los 84 meses, solo el 81% de los pacientes sin respuesta citogenética significativa a los 12 meses no presentaban signos de progresión a LMC avanzada a los 84 meses (valor global: $p < 0,001$, $p = 0,25$ entre la respuesta citogenética completa y la parcial). Basándose en la referencia de 18 meses, las estimaciones fueron del 99%, 90% y 83% respectivamente, incluyendo ahora una diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta citogenética completa y la parcial ($p < 0,001$)

La supervisión molecular proporcionó información adicional importante para el pronóstico. En los pacientes con respuesta citogenética completa y una reducción de por lo menos 3 log de los transcritos BCR-ABL a los 12 meses, la probabilidad de mantenerse sin progresión a los 60 meses fue numéricamente mayor que en los pacientes con respuesta citogenética completa pero reducción < 3 log (95% frente al 89%, $p = 0,068$), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin respuesta citogenética completa a los 12 meses (70%, $p < 0,001$). Considerando únicamente la progresión a la fase acelerada o crisis blástica, las tasas estimadas de pacientes sin evento fueron del 100%, 95% y 88% respectivamente (valor global: $p < 0,001$, $p = 0,007$ entre la respuesta citogenética completa con y sin respuesta molecular significativa). Utilizando la referencia de 18 meses, las tasas estimadas de pacientes que no habían evolucionado a la fase acelerada o crisis blástica a los 60 meses fueron del 100% en los pacientes con respuesta citogenética completa y respuesta molecular significativa, del 98% en los pacientes con respuesta citogenética completa pero sin respuesta molecular significativa, y de solo el 87% en los pacientes sin respuesta citogenética completa (valor global: $p < 0,001$, $p = 0,105$ entre la respuesta citogenética completa con y sin respuesta molecular significativa).

En este estudio, se permitió aumentar la dosis diaria de 400 a 600 mg, y luego de 600 a 800 mg. Al cabo de 42 meses de seguimiento, 11 pacientes que habían mostrado una respuesta hemática completa a los 3 meses y una respuesta 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 respuesta citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en 4 de esos 11 pacientes, 2 volvieron a presentar signos de respuesta citogenética (uno parcial y el otro completa; en este último caso, acompañado de una respuesta molecular); en los 7 pacientes restantes no se aumentó la dosis y solo en uno de ellos se observó una recuperación de la respuesta citogenética completa. En los 40 pacientes a quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg, algunas reacciones adversas se registraron con mayor frecuencia que antes de aumentar la dosis ($n = 551$). Estas reacciones más frecuentes fueron hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y aumento de las transaminasas o de la bilirrubina. Otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (*Functional Assessment of Cancer Therapy- Biologic Response Modifiers*). Se evaluaron todas las esferas y se obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en el grupo de Glivec que en el del IFN- α . Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes mantenían su bienestar mientras recibían Glivec

Fase crónica, fracaso del tratamiento con IFN- α : 532 pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron divididos en tres categorías principales: fracaso hemático (29%), fracaso citogenético (35%) o intolerancia al IFN- α (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento con IFN- α en dosis $\geq 25 \times 10^6$ UI/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 la tasa de respuestas citogenéticas

significativas (suma de respuestas completas y parciales, entre 0% y 35% de metafases Ph+ en la médula ósea).

En este estudio, el 65% de los pacientes logró una respuesta citogenética significativa, que fue completa en el 53% de los pacientes (Tabla 12-2). Se logró una respuesta hemática completa en el 95% de los pacientes

Fase acelerada: se admitieron 235 pacientes con enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes comenzaron el tratamiento con 400 mg y el protocolo se modificó posteriormente para permitir que los 158 pacientes restantes lo comenzaran con 600 mg.

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta hemática, definida como respuesta 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 respuestas completas) o reversión a LMC en fase crónica. En el 71,5% de los pacientes se apreció una respuesta hemática confirmada (Tabla 12-3). Es importante señalar que el 27,7% de los pacientes presentó asimismo una respuesta citogenética significativa, que fue completa en el 20,4% de los pacientes. En la actualidad, se estima que la supervivencia sin progresión (mediana) y la supervivencia global (mediana) en los pacientes tratados con 600 mg son de 22,9 y 42,5 meses, respectivamente. En un análisis multivariable, la dosis de 600 mg se asociaba con una mejoría en el tiempo de progresión, con independencia de la cifra de trombocitos, blastocitos sanguíneos y hemoglobina ≥ 10 g/l

Crisis blástica mielógena: se admitieron 260 pacientes con crisis blástica mielógena. De ellos, 95 (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 el protocolo se modificó posteriormente para permitir que los 223 pacientes restantes lo comenzaran con 600 mg.

Usando los mismos criterios que en el estudio en fase acelerada, el criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta hemática, definida como respuesta hemática completa, ausencia de manifestaciones de leucemia o reversión a LMC en fase crónica. En este estudio, el 31% de los pacientes logró una respuesta hemática (36% de los no tratados con anterioridad y 22% de los tratados con anterioridad). La tasa de respuesta 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 mediana de supervivencia de los pacientes tratados o no tratados con anterioridad es de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente

Tabla 12-3 Respuesta en la LMC

	Estudio 0110 Datos de 37 meses Fase crónica, Fracaso de IFN-α (n = 532)	Estudio 0109 Datos de 40,5 meses Fase acelerada (n = 235)	Estudio 0102 Datos de 38 meses Crisis blástica mielógena (n = 260)
	% de pacientes (IC 95%)		
Respuesta hemática¹	95% (92,3; 96,3)	71% (65,3; 77,2)	31% (25,2; 36,8)
Respuesta hemática completa (RHC)	95%	42%	8%
Ausencia de manifestaciones de leucemia (AML)	No aplicable	12%	5%
Reversión a fase crónica (RFC)	No aplicable	17%	18%
Respuesta citogenética significativa²	65% (61,2; 69,5)	28% (22,0; 33,9)	15% (11,2; 20,4)
Completa	53%	20%	7%
Parcial	12%	7%	8%

¹ **Criterios de respuesta hemática (todas las respuestas deben confirmarse después de ≥ 4 semanas):**

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

AML: idénticos criterios a los de la RHC, pero CAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y trombocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 y 0109 solamente).

RFC: $<15\%$ de blastocitos en MO y SP, $<30\%$ de blastocitos + promielocitos en MO y SP, $<20\%$ de basófilos en SP, ausencia de enfermedad extramedular en órganos distintos de hígado y bazo (0102 y 0109 solamente).

MO = médula ósea; SP = sangre periférica.

² **Criterios de respuesta citogenética:**

La respuesta significativa corresponde a la suma de las respuestas completas (0% de metafases Ph+) y parciales (1-35%).

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

Un total de 31 pacientes pediátricos que habían recibido anteriormente un tratamiento intensivo (45% un trasplante de médula ósea y 68% una poliquimioterapia) y padecían ya sea una LMC en fase crónica (n = 15) o bien una LMC en crisis blástica o una LLA Ph+ (n = 16) participaron en un ensayo clínico de fase I con aumento escalonado de la dosis. Los pacientes recibieron dosis de Glivec de entre 260 y 570 mg/m²/d. De los 13 pacientes con LMC y datos citogenéticos disponibles, 7 (54%) y 4 (31%) presentaron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, lo que totaliza una tasa 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. De ellos, 93 eran pacientes pediátricos (4 tenían entre 18 y menos de 22 años de edad) de un estudio de fase III sin enmascaramiento, multicéntrico y no aleatorizado

LLA Ph+ recientemente diagnosticada

En un ensayo comparativo (ADE10) entre el imatinib (Glivec) y una quimioterapia de inducción en 55 pacientes mayores de 55 años con un diagnóstico reciente, la monoterapia con imatinib produjo una tasa significativamente mayor de respuesta 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 respuesta o solo una respuesta insuficiente con la quimioterapia, 9 de 11 pacientes (81,8%) consiguieron una respuesta 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 (SSE) ni la supervivencia global (SG), aunque los pacientes que presentaron una respuesta 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 SSE ($p = 0,02$).

Los resultados de cuatro estudios clínicos no comparativos (AAU02, ADE04, AJP01 y AUS01) obtenidos en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ recién diagnosticada concuerdan con los descritos anteriormente, de acuerdo con la Tabla 12-4. Glivec en combinación con quimioterapia de inducción produjo una tasa de respuesta hemática completa del 93% (147 de 158 pacientes evaluables) y una tasa de respuesta citogenética significativa del 90% (19 de 21 pacientes evaluables). La tasa de respuesta molecular completa fue del 48% (49 de 102 pacientes evaluables).

Asimismo, en dos ensayos clínicos no comparativos (AFR09 y AIT04) en los que 49 pacientes mayores de 55 años con LLA Ph+ recién diagnosticada recibieron Glivec y corticoesteroides asociados o no a una quimioterapia, se registró una tasa de respuesta hemática completa del 89% en la población total y una tasa de respuesta molecular completa del 26% en 39 pacientes evaluables. En tres ensayos (AJP01, AUS01 y AFR09), la SSE y la SG fueron sistemáticamente superiores a 1 año y a los valores históricos de comparación (SSE: $p < 0,001$; SG: $p < 0,01$).

Tabla 12-4 Efecto de Glivec en pacientes adultos con LLA Ph+ recién diagnosticada

Estudio	AAU02	ADE04	AJP01	AUS01	AFR09	AIT04	ADE10 [§]	
	Glivec + QT	Glivec + QT	Glivec + QT	Glivec + QT	Glivec + QT o corticoesteroides	Glivec + corticoesteroides	Glivec	QT
		Cohorte 2						
N (evaluables para 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 (<i>p</i> < 0,0001)	61; 94 (<i>p</i> < 0,01)	29 (<i>p</i> = 0,003)			
N (total)	24	47	80	20	30	19	28	27
SSE a 1 año (%)	ND	ND	61 ± 6	87	60	-	54	
SSE (mediana) (m)	-	-	-	-	-	15	-	
SG a 1 año (%)	61 ± 13 ^{&}	ND	76 ± 5	-	68	-	54	
SG a 2 años (%)	-	ND	-	75**	-	-	-	
SG (mediana) (m)	-	-	-	-	-	20	-	

RHC = respuesta hemática completa

QT = quimioterapia

m = meses

ND = no disponible

* *p* < 0,01

[§] después de la inducción

** en los primeros 20 pacientes, tanto en pacientes recién diagnosticados como en pacientes recidivantes o resistentes.

[&] en todos los pacientes, incluidos los recién diagnosticados, los recidivantes y los pacientes con LMC en crisis blástica

Pacientes pediátricos: En el estudio I2301 de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, 93 niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de 18 a 22 años) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Glivec (340 mg/m²/d) combinado con una quimioterapia intensiva después de una terapia de inducción. Glivec se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empezando la administración del tratamiento con Glivec cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Glivec (mayor duración en días con administración diaria continua de Glivec durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de la cohorte 5 (*n* = 50), la exposición diaria continua a Glivec a principios del ciclo terapéutico en asociación con quimioterapia mejoró la supervivencia sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos comparativos históricos (*n* = 120) que recibieron quimioterapia convencional sin Glivec (69,6% frente al 31,6%, respectivamente). La supervivencia global a los 4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue del 83,6% frente al 44,8% en los grupos comparativos históricos.

LLA Ph+ recidivante o resistente

La monoterapia con Glivec en pacientes con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento produjo, en 66 de los 429 pacientes evaluables, una tasa de respuesta hemática del 33% (12% de respuesta completa) y una tasa de respuesta citogenética significativa del 23%. (Nótese que 353 de los 429 pacientes fueron tratados en el marco de un programa de acceso ampliado en el que no se recogieron datos sobre respuesta primaria). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del cáncer en la población total de 429 pacientes con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento fue de 1,9 a 3,1 meses, mientras que la mediana de la supervivencia global en los 409 pacientes evaluables fue de 5 a 9 meses. En 14 pacientes, Glivec asociado a quimioterapia de inducción produjo una tasa de respuesta hemática completa del 92% en 12 pacientes evaluables y una tasa de respuesta citogenética significativa del 100% en 8 pacientes evaluables. Se evaluó la respuesta molecular en cuatro pacientes y dos de ellos mostraron una respuesta completa.

Una población de 146 pacientes mayores de 55 años con LLA recidivante o resistente al tratamiento, que recibió Glivec en monoterapia, fue objeto de un análisis separado por la ausencia de un tratamiento curativo. En total, 14 de los 146 pacientes recibieron 600 mg de Glivec al día y se incluyeron en la evaluación de la respuesta; se observó una respuesta hemática completa en 5 pacientes (35%) y una respuesta citogenética significativa en 7 pacientes (50%). Cabe destacar que cuatro pacientes que recibieron tratamiento con una dosis menor de Glivec (400 mg diarios) no respondieron, lo cual indica que esta dosis es insuficiente. En la población total de 146 pacientes, la mediana de SSE fue de entre 2,8 y 3,1 meses, y la mediana de SG, de entre 7,4 y 8,9 meses.

Estudios clínicos en los SMD/TMP

Se efectuó un estudio clínico (estudio B2225) multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento, para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas a las tirosina-cinasas ABL, KIT o PDGFR. Dicho estudio incluyó a 7 pacientes con SMD/TMP entre un total de 185 pacientes tratados, 45 de los cuales padecían enfermedades hemáticas y 140 diversos tumores sólidos. Estos pacientes recibieron 400 mg diarios de Glivec. La edad de los pacientes admitidos en el estudio era de 20 a 86 años. Los casos de otros 24 pacientes de 2 a 79 años con SMD/TMP se describieron en 12 informes publicados y en un estudio clínico. Estos pacientes también recibieron 400 mg diarios de Glivec, salvo tres que fueron tratados con dosis más bajas. De la población total de 31 pacientes con SMD/TMP, 14 (45%) consiguieron una respuesta hemática completa y 9 (29%) una respuesta citogenética completa (39% considerando las respuestas completas y parciales). Nótese que, en 14 pacientes evaluables, el cáncer presentaba una translocación que generalmente implicaba al cromosoma t5q33 o t4q12, provocando un reordenamiento del gen *PDGFR*. Todos estos pacientes consiguieron una respuesta hemática (12 una respuesta completa). Se evaluó la respuesta citogenética en 11 de los 14 pacientes, y en los 11 se apreció una respuesta (en 9 una respuesta completa). Solo 2 de los 16 pacientes (13%) sin translocación asociada a un reordenamiento del gen *PDGFR* consiguieron una respuesta hemática completa y uno (6%) una respuesta citogenética significativa. Otro paciente con reordenamiento del gen *PDGFR*, en fase de recidiva molecular después de un trasplante de médula ósea, consiguió una respuesta molecular. La duración mediana del tratamiento fue de 12,9 meses (0,8-26,7) en los 7 pacientes del estudio B2225, y fue de entre 1 semana y más de 18 meses en los pacientes que respondían al tratamiento mencionados en la literatura médica. Los resultados figuran en la Tabla 12-5.

Tabla 12-5 Respuesta en los SMD/TMP

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

NE: No evaluable

Estudios clínicos en la MS

Se efectuó un estudio clínico multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento (estudio B2225), para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas a las tirosina-quinasas ABL, KIT o PDGFR. Este estudio incluyó a 5 pacientes con MS de un total de 185 pacientes, de los cuales 45 padecían enfermedades hemáticas y 140 distintos tumores sólidos. Estos pacientes recibieron entre 100 y 400 mg diarios de Glivec. La edad de los pacientes era de 49 a 74 años. Los casos de otros 25 pacientes de 26 a 85 años con MS se describieron en 10 informes y series (de casos clínicos) publicados. Dichos pacientes también recibieron de 100 a 400 mg diarios de Glivec. De la población total de 30 pacientes con MS, 10 (33%) consiguieron una respuesta hemática completa y 9 (30%) una respuesta hemática parcial (tasa total de respuesta = 63%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 21 de los 30 pacientes descritos en informes publicados y en el ensayo B2225. Ocho de estos 21 pacientes tenían la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α . Los pacientes con dicha anomalía citogenética suelen ser varones y padecer eosinofilia asociada a su mastocitosis sistémica. Dos eran portadores de una mutación de KIT en el área yuxtamembranaria (uno Phe522Cys y el otro K509I). En 16 pacientes no se detectó ninguna anomalía citogenética o desconocida. Cuatro eran portadores de la mutación D816V (el único paciente con respuesta tenía simultáneamente LMC y MS). Se considera que la mayoría de los casos con la mutación D816V de KIT descritos en la literatura médica analizada no son sensibles a Glivec. La duración mediana del tratamiento fue de 13 meses (intervalo de 1,4 a 22,3 meses) en los 5 pacientes del estudio B2225, y de uno a más de 30 meses en los pacientes que respondían al tratamiento mencionados en la literatura médica. Los resultados figuran en la Tabla 12-6.

Tabla 12-6 Respuesta en la MS

Anomalía citogenética	Número de pacientes	Respuesta hemática completa	Respuesta hemática parcial
Cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (o delección de CHIC2)	8	8	0
Mutación yuxtamembranaria	2	0	2
Anomalía citogenética desconocida o no se detectó ninguna anomalía citogenética	16	1	7
Mutación D816V	4	1*	0
Totales generales	30	10 (33%)	9 (30%)

* Este paciente sufría simultáneamente de LMC y de MS.

Estudios clínicos en los SHE/LEC

Se efectuó un estudio clínico multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento (estudio B2225), para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas a las tirosina-quinasas ABL, KIT o PDGFR. Catorce pacientes con SHE o LEC entre un total de 185 pacientes tratados (de los cuales, 45 padecían enfermedades hemáticas y 140 distintos tumores sólidos) recibieron de 100 a 1000 mg diarios de Glivec. La edad de los pacientes era de 16 a 64 años. Los casos de otros 162 pacientes de 11 a 78 años con SHE/LEC se describieron en 35 informes y series (de casos clínicos) publicados. Dichos pacientes recibieron de 75 a 800 mg diarios de Glivec. De la población total de 176 pacientes con SHE o LEC, 107 (61%) consiguieron una respuesta hemática completa y 16 (9%) una respuesta hemática parcial (tasa total de respuesta = 70%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de los 176 pacientes descritos en informes publicados y en el ensayo 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 respuesta hemática completa. En 115 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 respuesta hemática completa ($n = 46$) o parcial ($n = 16$). Los resultados figuran en la Tabla 12-7.

Tabla 12-7 Respuesta en los SHE/LEC

Anomalía citogenética	Número de pacientes	Respuesta hemática completa	Respuesta 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 (cardíacas; del sistema nervioso; de la piel y del tejido subcutáneo; respiratorias, torácicas y mediastínicas; musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo; vasculares; y gastrointestinales).

Estudios clínicos en los TEGI irresecables o metastásicos

Se realizaron dos estudios clínicos multinacionales de fase III, aleatorizados y sin enmascaramiento (del SWOG –Grupo de Oncología del Sudoeste de los Estados Unidos– y de la EORTC), en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos. Por la similitud del diseño de estos dos ensayos, pudo efectuarse un análisis combinado predefinido de la seguridad y la eficacia. En estos dos estudios participaron 1640 pacientes aleatorizados para recibir, en una proporción de 1:1, 400 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 del grupo tratado con 400 mg una vez al día cambiaran a la dosis de 800 mg una vez al día. El diseño de los estudios permitía comparar las tasas de respuesta, de supervivencia sin progresión y de supervivencia global entre ambos grupos. La mediana de la edad de los pacientes al ingresar en el ensayo fue de 60 años (intervalo: 17 y 94 años; percentiles 25-75: 50-69 años). Los varones representaron el 58% de los participantes. El diagnóstico de todos los pacientes era TEGI maligno irresecables o metastásicos con positividad de CD117.

En el ensayo de la EORTC, la evaluación de la supervivencia sin progresión constituyó el objetivo principal y la evaluación de la supervivencia global, el objetivo secundario, mientras que en el ensayo del SWOG, la evaluación de la supervivencia global fue el objetivo principal y la evaluación de la supervivencia sin progresión, el objetivo secundario. Se llevó a cabo el análisis previsto de ambas variables de supervivencia (global y sin progresión) con los datos conjuntos de ambos estudios. Los resultados de dicho análisis figuran en la Tabla 12-8.

Tabla 12-8 Tasas de supervivencia global, de supervivencia sin progresión y de respuesta 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 [centil 50]) [IC del 95%]	18,9 [17,4; 21,2]	23,2 [20,8; 24,9]	21,0 [19,4; 22,5]
Supervivencia global (meses) [IC del 95%]	49,0 [45,3; 60,0]	48,7 [45,3; 51,6]	48,8 [46,3; 51,6]
Mejor respuesta tumoral total			
Respuesta completa (RC)	43 (5,3%)	41 (5,0%)	84 (5,1%)
Respuesta parcial (RP)	377 (46,1%)	402 (48,9%)	779 (47,5%)
No confirmada (NC)*	235 (28,7%)	224 (27,3%)	459 (28,0%)
Progresión del cáncer	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 respuesta no confirmada, sin cambio y sin progresión del cáncer.

La mediana de la duración del seguimiento de los ensayos combinados fue de 37,5 meses (percentiles 25-75: 19-46 meses). Se observó una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia sin progresión en el grupo tratado con 800 mg (23,2 meses [IC del 95%: 20,8; 24,9]) frente al grupo que recibió 400 mg (18,9 meses [IC del 95%: 17,4; 21,2]) ($p = 0,03$). Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en la supervivencia global ($p = 0,98$). En los 1640 pacientes que participaron en estos ensayos de fase III, la supervivencia sin progresión total estimada fue de 21 meses (IC del 95%: 19,4; 22,5) y la supervivencia global de 48,8 meses (IC del 95%: 46,3; 51,6). El 5,1% de los pacientes mostraron una respuesta completa confirmada y el 47,5% una respuesta 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.

En los pacientes del grupo tratado con 400 mg al día que cambiaron a la dosis de 800 mg tras la progresión de la enfermedad ($n = 347$), la duración de la exposición a Glivec tras el cambio de la dosis fue de 3,4 meses (mediana) y de 7,7 meses (media). La supervivencia global después del cambio fue de 14,3 meses (IC del 95%: 12,2; 16,7) y el 19,3% de estos pacientes seguían vivos después de 48 meses.

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

durante 36 meses. Los pacientes tenían entre 18 y 83 años y un diagnóstico patológico de TEGI maligno KIT+, irreseccable o metastásico.

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva. Los tumores tenían que ser mensurables en por lo menos alguno de los emplazamientos de la enfermedad, y la caracterización de la respuesta debía basarse en los criterios del SWOG. En este estudio, el 83% de los pacientes consiguieron una respuesta completa, una respuesta parcial o una estabilización de la enfermedad. Los resultados figuran en la Tabla 12-9.

Tabla 12-9 Mejor respuesta tumoral en el estudio clínico STIB2222 (TEGI)

Mejor respuesta	Todas las dosis (n = 147)
	400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Respuesta completa	1 (0,7)
Respuesta parcial	98 (66,7)
Cáncer estable	23 (15,6)
Progresión del cáncer	18 (12,2)
No evaluable	5 (3,4)
Desconocida	2 (1,4)

No hubo diferencias en las tasas de respuesta entre ambos grupos de dosis. Un número significativo de pacientes con enfermedad estable en el momento del análisis preliminar alcanzó la condición de respuesta parcial con la prolongación del tratamiento (mediana de seguimiento de 31 meses de duración). La mediana del tiempo transcurrido hasta observar la respuesta fue de 13 semanas (IC del 95%: 12; 23). La mediana del tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento fue de 122 semanas en los pacientes que habían respondido al tratamiento (IC del 95%: 106; 147) y de 84 semanas en la población total del ensayo (IC del 95 %: 71; 109). No se alcanzó la mediana de supervivencia global. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia tras 36 meses de seguimiento es del 68% (Figura 12-3). Además, no existen diferencias de supervivencia entre los pacientes que alcanzan una estabilización de la enfermedad y una respuesta parcial (Figura 12-4).

Figura 12-3 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global desde el inicio del estudio, según el tratamiento

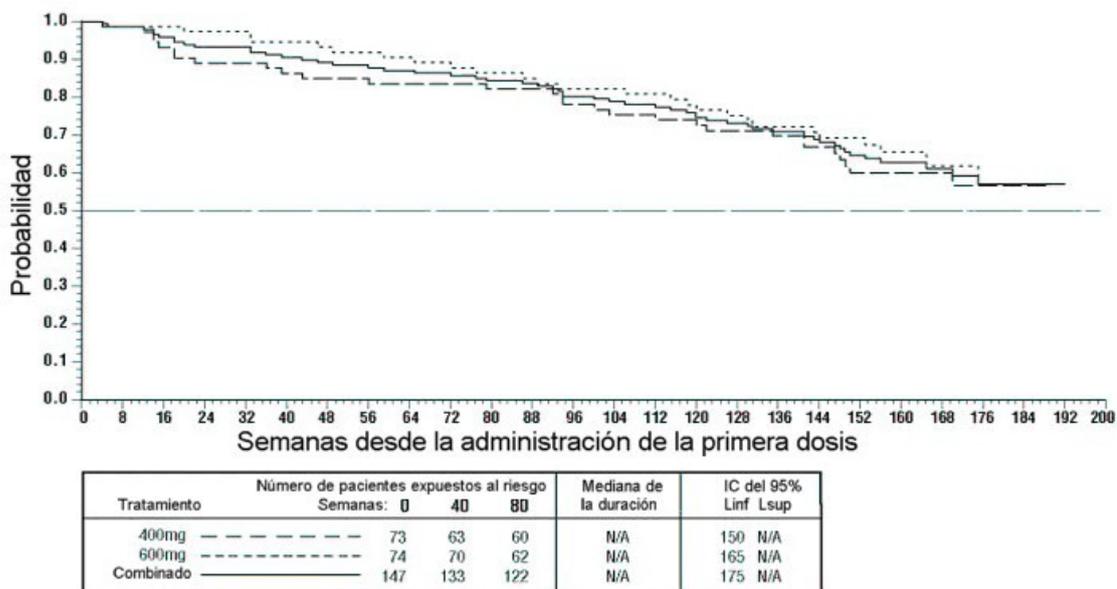
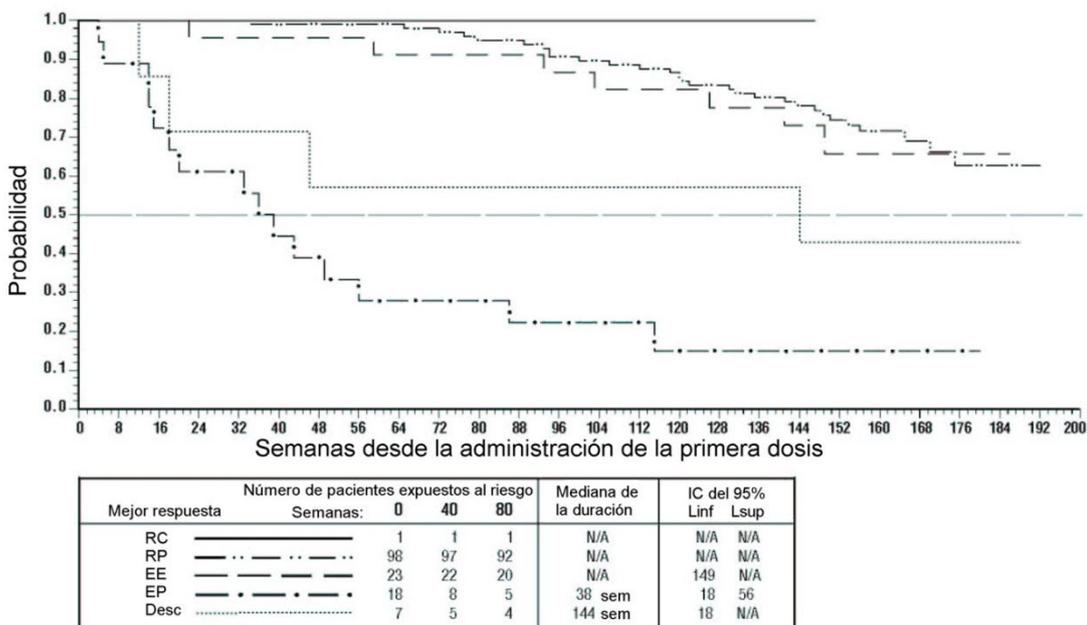


Figura 12-4 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global desde el inicio del estudio, según la mejor respuesta



Estudio clínico en el tratamiento adyuvante de los TEGI

El tratamiento adyuvante con Glivec se investigó en un estudio (Z9001) de fase III multicéntrico, de doble enmascaramiento, larga duración y comparativo con placebo en el que participaron 713 pacientes. La edad de los pacientes era de 18 a 91 años. Estos pacientes presentaban un diagnóstico histológico de TEGI primario que expresaba la proteína KIT según el ensayo inmunoquímico, y un tumor ≥ 3 cm de dimensión máxima, con resección completa del TEGI primario de 14 a 70 días antes de su inscripción. Después de la resección del TEGI primario, los pacientes fueron aleatorizados a uno de dos grupos que recibirían 400 mg de Glivec al día o un placebo equiparable durante un año.

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

Glivec prolongó de manera significativa la supervivencia sin recidiva, ya que el 75% de los pacientes del grupo de Glivec no habían presentado recidivas después de 38 meses, frente a 20 meses en el grupo del placebo (IC del 95% [30; no estimable]; [14; no estimable], respectivamente); (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 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 (HR = 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/d de Glivec) 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 en total 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 mediana de edad fue de 61 años (entre 22 y 84 años). La mediana de seguimiento fue de 54 meses (desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de cierre de la base de datos), con un total de 83 meses transcurridos desde la aleatorización del primer paciente hasta la fecha de cierre.

El criterio principal de valoración del estudio fue la 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.

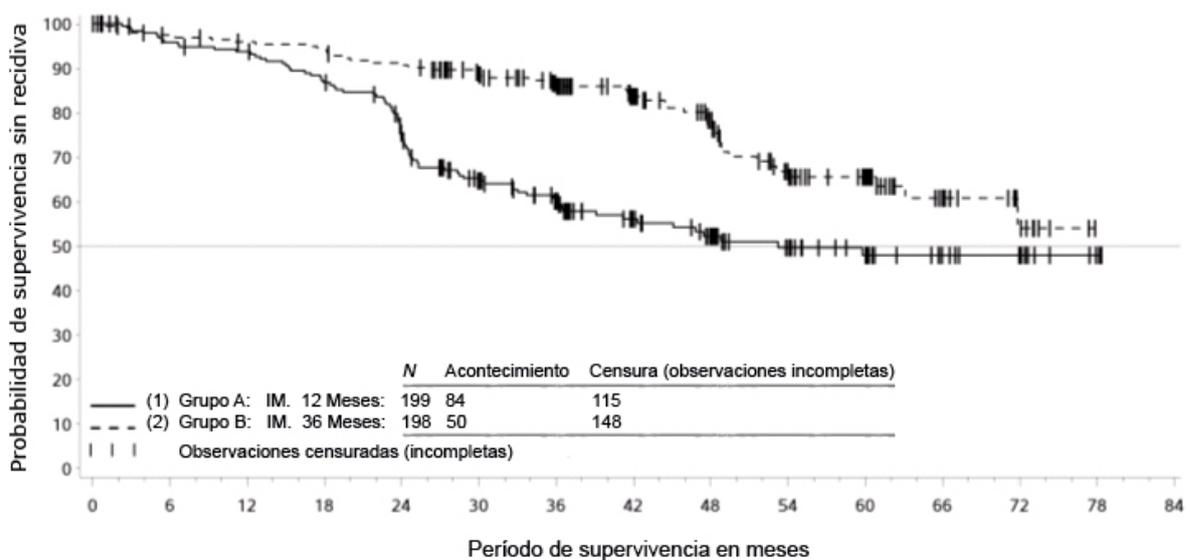
Los 36 meses de tratamiento con Glivec prolongaron significativamente la SSR en comparación con los 12 meses de tratamiento con Glivec (HR general = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$ y un HR de 0,42 [0,28; 0,61] posterior al mes 12) (Tabla 12-10, Figura 12-5). Hubo 84 (42%) y 50 (25%) casos de SSR en total en los grupos de tratamiento de 12 y 36 meses, respectivamente.

Además, los 36 meses de tratamiento con Glivec prolongaron significativamente la supervivencia global en comparación con el tratamiento de 12 meses con Glivec (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabla 12-10, Figura 12-6). 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 12-10 Tratamiento con Glivec de 12 y 36 meses de duración (estudio SSGXVIII/AIO)

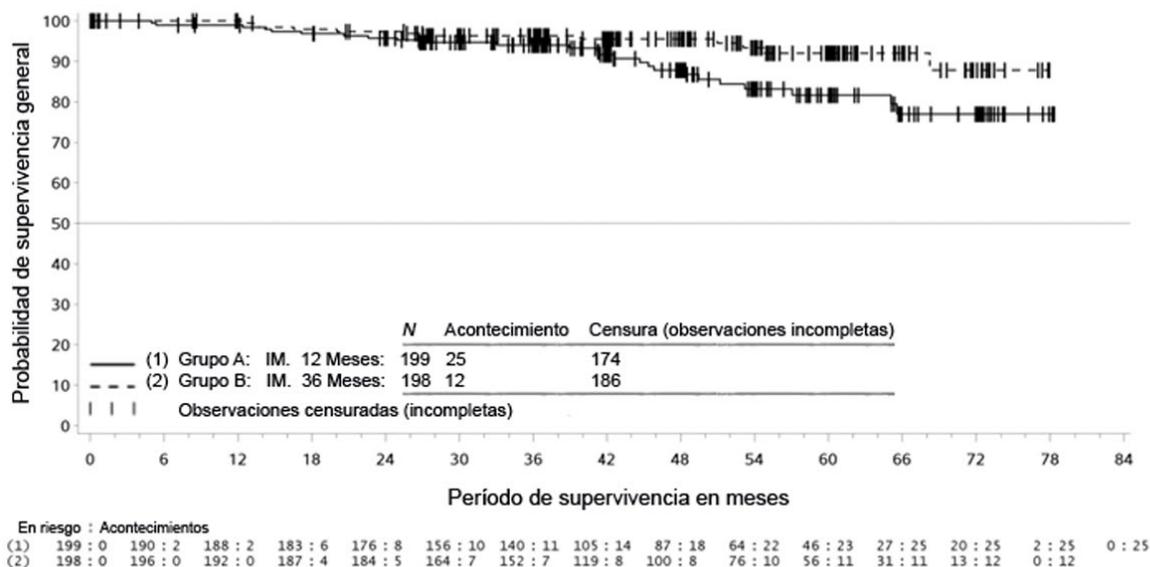
	Grupo de tratamiento de 12 meses % (IC)	Grupo de tratamiento de 36 meses % (IC)
SSR		
12 meses	93,7 (89,2; 96,4)	95,9 (91,9; 97,9)
24 meses	75,4 (68,6; 81,0)	90,7 (85,6; 94)
36 meses	60,1 (52,5; 66,9)	86,6 (80,8; 90,8)
48 meses	52,3 (44,0; 59,8)	78,3 (70,8; 84,1)
60 meses	47,9 (39,0; 56,3)	65,6 (56,1;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

Figura 12-5 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recidiva (criterio principal de valoración; población por IDT)



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

Figura 12-6 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población por IDT)



Definición de mes: (365,25/12) días
 vob/CSTI571J/CSTI571BF103/report/pgm_eff/foskm.sas-09MAY11:09:42 - Borrador

(Fecha límite: 31 de diciembre de 2010)

Estudios clínicos en el DFSP

Se efectuó un estudio clínico multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento (estudio B2225), para investigar el tratamiento con Glivec en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas a las tirosina-cinasas ABL, KIT o PDGFR. Este estudio incluyó a 12 pacientes con DFSP de un total de 185 pacientes, de los cuales 45 padecían enfermedades hemáticas y 140 distintos tumores sólidos. El criterio principal de eficacia para los pacientes del grupo con tumores sólidos se basó en las tasas de respuesta objetiva. Esta población recibió 800 mg diarios de Glivec. En el momento de la admisión de los pacientes (de entre 23 y 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 fue de 18 pacientes, 8 de ellos con enfermedad metastásica. Los adultos descritos en la literatura médica publicada recibieron 400 mg (4 casos) u 800 mg diarios (1 caso) de Glivec. El paciente pediátrico recibió 400 mg/m²/d, dosis que se incrementó posteriormente hasta 520 mg/m²/d. Las respuestas al tratamiento se indican en la Tabla 12-11.

Tabla 12-11 Tasa de respuesta en 18 pacientes con DFSP tratados con Glivec

Respuesta tumoral	Número de pacientes	%
Respuesta completa	7	39
Respuesta 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 respuesta completa (7 pacientes) o se libraron de la enfermedad gracias a una intervención quirúrgica tras haber conseguido una respuesta parcial

(5 pacientes, entre ellos un niño), lo que corresponde a una tasa de respuesta completa del 67%. Otros 3 pacientes consiguieron una respuesta parcial, lo que arroja una tasa total de respuesta del 83%. De los 8 pacientes con enfermedad metastásica, cinco consiguieron una respuesta (62%), la cual fue completa en tres de ellos (37%). La mediana de la duración del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, y la máxima de 24,3 meses, mientras que en la literatura publicada esta duración varía de 4 semanas a más de 20 meses.

Estudios clínicos en la insuficiencia hepática

En un estudio de pacientes con diversos grados de disfunción hepática (leve, moderada o severa, véase la clasificación de la función hepática de la Tabla 12-12), la exposición media al imatinib (AUC normalizada en función de la dosis) no fue mayor que la de los pacientes cuya función hepática era normal. En este estudio, se administraron sin riesgo alguno 500 mg diarios a pacientes con disfunción hepática leve y 300 mg diarios a otros pacientes. Aunque los pacientes con disfunción hepática moderada o severa solo recibieron una dosis diaria de 300 mg, los análisis farmacocinéticos permiten predecir que se puede administrar una dosis de 400 mg sin riesgo alguno (véanse los apartados 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica).

Tabla 12-2 Clasificación de la función hepática

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

*LSIN = límite superior institucional de la normalidad.
 ASAT (o SGOT) = aspartato-transaminasa sérica.*

Estudios clínicos en la insuficiencia renal

En un estudio clínico realizado en pacientes con distintos grados de disfunción renal (leve, moderada y severa; véase la clasificación de la función renal en la Tabla 12-13 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 cual se correlacionó con una concentración plasmática elevada de glucoproteína ácida α , a la que el imatinib se fija fuertemente. No se observó correlación entre la exposición al imatinib y la severidad de la disfunción renal. En este ensayo, la dosis de 800 mg/d fue inocua en los pacientes con disfunción renal leve, y la dosis de 600 mg/d se empleó en la disfunción renal moderada. La dosis de 800 mg no se probó en los pacientes con disfunción renal moderada debido al número limitado de pacientes admitidos. Asimismo, solo 2 pacientes admitidos con disfunción renal severa recibieron la dosis baja de 100 mg, sin que se probaran dosis más altas. El ensayo no incluyó pacientes hemodializados. Los datos publicados en la literatura científica mostraron que una dosis diaria de 400 mg era bien tolerada por un paciente hemodializado con enfermedad renal terminal. La exposición plasmática de este paciente fue del mismo orden de magnitud que los valores del imatinib y de su metabolito CGP74588 observados en los pacientes con función renal normal. La diálisis no alteró la farmacocinética plasmática del imatinib. En vista de que la excreción renal representa una vía de eliminación menor del imatinib, los pacientes dializados

con insuficiencia renal severa 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 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica).

Tabla 12-13 Clasificación de la función renal

Disfunción renal	Pruebas de la función renal
Leve	Clcr = 40-59 ml/min
Moderada	Clcr = 20-39 ml/min
Severa	Clcr ≤ 20 ml/min

Clcr = Depuración de creatinina.

12 Datos sobre toxicidad preclínica

Se han efectuado con el imatinib estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogénesis y toxicidad en animales jóvenes. Los órganos más afectados por la acción farmacológica del imatinib son la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfáticos, las gónadas y el tubo digestivo. Otros órganos afectados son el hígado y el riñón.

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

En el estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, la administración de 15, 30 y 60 mg/kg/d de imatinib produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de los machos con 60 mg/kg/d y de las hembras con dosis ≥30 mg/kg/d. El examen histopatológico de los animales muertos reveló miocardiopatía (ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papiloma de la glándula prepucial como causas principales de muerte o motivos de sacrificio. Los órganos afectados por las alteraciones neoplásicas fueron los riñones, la vejiga, la uretra, la glándula prepucial y la glándula clitorídea, el intestino delgado, las paratiroides, las suprarrenales y la porción no glandular del estómago. Las mayores dosis examinadas que no produjeron efectos tóxicos en los distintos órganos que presentaban lesiones neoplásicas fueron las siguientes: 30 mg/kg/d para riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y la porción no glandular del estómago, y 15 mg/kg/d 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/d de imatinib que son de entre 0,5 (la mitad) y 4 veces, y entre 0,3 (un tercio) y 2,4 veces, respectivamente, la exposición diaria humana (basada en el AUC) obtenida con la dosis de 400 u 800 mg diarios, y entre 0,4 y 3,0 veces la exposición diaria infantil (basada en el AUC) lograda con la dosis de 340 mg/m². El adenoma o carcinoma renal, el papiloma de vejiga y uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de la paratiroides, los tumores

medulares benignos y malignos de las suprarrenales y los papilomas o carcinomas de la porción no glandular del estómago se observaron con la dosis de 60 mg/kg/d.

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

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

13 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No aplicable.

Precauciones especiales de conservación de los comprimidos

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Proteger de la humedad.

Conservar en el envase original.

La información puede diferir en algunos países.

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

Precauciones especiales de conservación de las cápsulas

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

La información puede diferir en algunos países.

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

Instrucciones de uso y manipulación

Ningún requisito en especial.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna instrucción de uso específica.