

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras
Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 100 mg de imatinib (como mesilato).

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 400 mg de imatinib (como mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 12,518 mg de lactosa monohidrato.

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 50,072 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Cápsulas duras de tamaño “3” con cuerpo y tapa de color naranja.

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Cápsulas duras de tamaño “00” con cuerpo y tapa de color caramelo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imatinib medac está indicado en el tratamiento de

- pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que el trasplante de médula ósea no se considera un tratamiento de primera línea,
- pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fracaso terapéutico con interferón-alfa o en fase acelerada,
- pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica,
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia,
- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia,
- pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR),
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α ,
- pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Para los pacientes incapaces de tragar las cápsulas (p. ej.: pacientes pediátricos), se puede dispersar el contenido en un vaso de agua mineral sin gas o de zumo de manzana.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica se define como blastos ≥ 30 % en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatoesplenomegalia.

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

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

Posología para LMC en pacientes pediátricos

La dosis en pacientes pediátricos se basará en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica y LMC en fase acelerada (sin superar la dosis total de 800 mg). La fase acelerada es una fase intermedia entre la fase crónica y el inicio de la crisis blástica; se considera la primera manifestación de resistencia al tratamiento. El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse la dosis en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número limitado de pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg), en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia

graves no relacionadas con la leucemia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras el aumento escalonado de la dosis.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día.

Hematólogos expertos en el tratamiento de esta enfermedad deben supervisar la terapia durante todas las fases de atención.

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

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con imatinib a 600 mg/día puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para LLA Ph+ en niños

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

Posología para SMD/SMP en pacientes adultos

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

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

Posología para SHE/LEC en pacientes adultos

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

Se pueden considerar aumentos de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

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

Posología para DFSP en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes con DFSP es de 800 mg/día.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas en todas las indicaciones en adultos y pacientes pediátricos

Reacciones adversas no hematológicas

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

Si se producen aumentos en la bilirrubina >3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas >5 veces el LSNI, imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a $<1,5$ veces el LSNI y los niveles de transaminasas a $<2,5$ veces el LSNI. El tratamiento con imatinib puede entonces reanudarse a una dosis diaria reducida.

En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en pacientes pediátricos de 340 mg a 260 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$.

Reacciones adversas hematológicas

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

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

Indicación terapéutica	Toxicidad con neutropenia y trombocitopenia	Modificación de la posología
SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).
LMC fase crónica, SMD/SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis reducida de 300 mg.
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave). 3. Si vuelve a presentarse un RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m ² .
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	^a RAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	^a RAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m ² . 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m ² . 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas

		y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que $RAN \geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m^2 .
DFSP (a una dosis de 800 mg)	$RAN < 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg. 3. Si vuelve a presentarse un $RAN < 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis reducida de 400 mg.
RAN = Recuento absoluto de neutrófilos ^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

Poblaciones especiales

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/EMP, DFSP y SHE/LEC en los ensayos clínicos. En la sección 5.1 se resumen los datos publicados actualmente disponibles, aunque no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Clasificación de la insuficiencia hepática:

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

LSNI = límite superior normal institucional

AST = aspartato-aminotransferasa

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

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

Forma de administración

La dosis prescrita se debe administrar por vía oral con una comida y un vaso de agua grande para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. Las dosis de 400 mg o 600 mg se deben administrar

una vez al día, mientras que la dosis diaria de 800 mg se debe administrar como 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos recubiertos con película, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de zumo de manzana.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administra imatinib con otros medicamentos existe un potencial de interacciones farmacológicas. Se debe tener precaución al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver sección 4.5), sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina o pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: warfarina y otros derivados cumarínicos) (ver sección 4.5).

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

Hipotiroidismo

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

Hepatotoxicidad

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

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas (ver secciones 4.5 y 4.8).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con imatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con imatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención grave de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5 % de los pacientes con LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, habrá que actuar con precaución en los pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de choque cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con desgranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

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

Hemorragia gastrointestinal

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

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en

comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede interrumpirse o su dosis puede reducirse, tal como se recomienda en la sección 4.2.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe controlarse regularmente en pacientes que estén recibiendo imatinib.

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

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

Población pediátrica

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con imatinib. En un estudio observacional de LMC en población pediátrica, se notificó una disminución estadísticamente significativa (pero de poca relevancia clínica) en las puntuaciones medias de la desviación estándar de altura después de 12 y 24 meses de tratamiento en dos pequeños subgrupos, independientes del estado de pubertad o del género. Se recomienda un control estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento con imatinib (ver sección 4.8).

Lactosa

Imatinib medac contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej.: inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26 % y 40 %, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe obrar con precaución al administrar imatinib junto con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib

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

uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos a los que imatinib puede alterar su concentración plasmática

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

Debido al aumento conocido en el riesgo de sangrado en combinación con el uso de imatinib (por ej., hemorragia), los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en lugar de derivados de la cumarina tales como la warfarina.

In vitro, imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23 % (IC 90 % [1,16-1,30]). Los ajustes de dosis no parecen ser necesarios cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6; sin embargo, se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. Se debe considerar la supervisión clínica cuando se administre imatinib a pacientes tratados con metoprolol.

In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K_i de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol. Por lo tanto, habrá que tener precaución cuando se usen dosis altas de imatinib y paracetamol de forma concomitante.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra imatinib conjuntamente (ver sección 4.4). Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada. Se recomienda precaución en pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina e imatinib.

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+ (ver sección 5.1), pero las interacciones farmacológicas entre imatinib y los regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, p. ej.: hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada (ver sección 4.8). Por tanto, el uso de imatinib en combinación con otros antineoplásicos requiere una precaución especial.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase post comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado Imatinib medac. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el riesgo para el feto. No

debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche materna. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche materna. Se ha establecido que la proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, es de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, lo que sugiere una mayor distribución del metabolito en la leche. Si se tiene en cuenta la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, cabría esperar que la exposición total fuese baja (~10 % de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas macho y hembra (ver sección 5.3). No se han realizado estudios en pacientes tratados con imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con imatinib y estén preocupados sobre su fertilidad deben consultar con su médico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de neoplasias malignas pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede complicar la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

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

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, salvo en dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente se deba a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5 %) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3-4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intratumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones mortales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia (≥ 10 %) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción leves. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, que se describieron principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron graves y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos de seguridad para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas suspendiendo temporalmente el tratamiento con imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.

En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la Tabla 1

Tabla 1 Tabla resumen de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zóster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección respiratoria de vías altas, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes :</i>	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hipercalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	

<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiledema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, acúfenos, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ¹¹ *, enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción ílica/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia hepática ⁸ , necrosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones ampollasas
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras:</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras:</i>	Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia postcomercialización con Imatinib medac. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

- 1) La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST. LMC transformada es el estadio de la enfermedad tras progresar de la fase crónica a la fase acelerada (FA) o la crisis blástica (CB).
- 2) La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3) Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluida la insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4) Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- 5) El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB) que en pacientes con LMC crónica.
- 6+7) El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.
- 8) Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
- 9) Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.
- 10) El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- 11) Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Anormalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN $< 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) de grado 3 o 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59-64 % y 44-63 % para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7 % neutropenia y 8,9 % trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$) de grado 4 en el 3,6 % y en menos del 1 % respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento.

En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

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

semanas de tratamiento, momento a partir del cual los valores se mantuvieron relativamente estables.

Bioquímica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas es limitada. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones.

En caso de sobredosis, el paciente deberá estar bajo observación y se le deberá administrar el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

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

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

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

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

Población pediátrica

Un niño de 3 años expuesto a una dosis única de 400 mg presentó vómitos, diarrea y anorexia, y otro niño de 3 años expuesto a una dosis única de 980 mg presentó una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los acontecimientos celulares mediados por PDGF y FCT. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se ha implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la quinasa de Abl.

Ensayos clínicos en leucemia mieloide crónica

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

Un gran ensayo de fase II, internacional, abierto y no controlado se llevó a cabo en pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en la fase de crisis blástica de la enfermedad. En el ensayo clínico, el 38 % de los pacientes eran ≥ 60 años y el 12 % de los pacientes eran ≥ 70 años.

Además, se han tratado pacientes pediátricos en dos ensayos de fase I y un ensayo de fase II.

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

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia (es decir, aclaramiento blástico desde médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) o regreso a la fase crónica de la LMC. En este estudio, el 31 % de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (36 % de los pacientes no tratados previamente y 22 % de los pacientes previamente tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33 %) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). La mediana estimada de supervivencia de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente.

Tabla 2 Respuesta en el ensayo LMC en adultos

	Estudio 0102 Datos a los 38 meses
--	--------------------------------------

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

¹**Criterio de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas tras ≥4 semanas):**
RHC:
 En el estudio 0102 [RAN ≥1,5 x 10⁹/l, plaquetas ≥100 x 10⁹/l, sin blastos en sangre, blastos en la médula ósea <5 % y sin enfermedad extramedular]
NEL:
 Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥1 x 10⁹/l y plaquetas ≥20 x 10⁹/l
RFC:
 <15 % de blastos en médula ósea y sangre periférica, <30 % blastos + promielocitos en médula ósea y sangre periférica, <20 % basófilos en sangre periférica, sin enfermedad extramedular aparte del bazo e hígado.
 MO = médula ósea, SP = sangre periférica
²**Criterio de respuesta citogenética:**
 Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa y la parcial: completa (0 % de metafases Ph+), parcial (1-35 %)
³Respuesta citogenética completa confirmada mediante una segunda evaluación citogenética de la médula ósea realizada al menos un mes después del estudio inicial de la médula ósea.

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

Pacientes pediátricos: Un total de 26 pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con LMC en fase crónica (n = 11) o LMC en crisis blástica o leucemias agudas Ph+ (n = 15) participaron en un ensayo de fase I con aumento escalonado de la dosis. Se trataba de una población de pacientes fuertemente pretratados, ya que el 46 % había recibido TMO previo y el 73 % una poliquimioterapia previa. Se trató a los pacientes con dosis de imatinib de 260 mg/m²/día (n = 5), 340 mg/m²/día (n = 9), 440 mg/m²/día (n = 7) y 570 mg/m²/día (n = 5). De los 9 pacientes con LMC en fase crónica y datos citogenéticos disponibles, 4 (44 %) y 3 (33 %) alcanzaron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, para una tasa de RCM del 77 %.

Un total de 51 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, no tratada y de diagnóstico reciente participaron en un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y con un solo grupo. Los pacientes fueron tratados con imatinib a dosis de 340 mg/m²/día, sin interrupciones en ausencia de toxicidad limitada por la dosis. El tratamiento con imatinib induce una respuesta rápida en los pacientes pediátricos con LMC de diagnóstico reciente con una RHC del 78 % después de 8 semanas de tratamiento. La alta proporción de RHC viene acompañada del desarrollo de una respuesta citogenética completa (RCC) del 65 %, que es comparable a los resultados observados en adultos. Además, se observó una respuesta citogenética parcial (RCP) del 16 % para una RCM del 81 %. La mayoría de los pacientes que alcanzaron una RCC desarrollaron la RCC entre los meses 3 y 10 con una mediana de tiempo hasta la respuesta basada en la estimación de Kaplan-Meier de 5,6 meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con imatinib en los diferentes grupos de población pediátrica en

leucemia mieloide crónica cromosoma Philadelphia positivo (translocación bcr-abl) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Ensayos clínicos en LLA Ph+

LLA Ph+ de diagnóstico reciente: En un estudio controlado (ADE10) de imatinib frente a quimioterapia de inducción en 55 pacientes de diagnóstico reciente de 55 años de edad o mayores, imatinib utilizado como agente único indujo una tasa de respuesta hematológica completa significativamente mayor que la quimioterapia (96,3 % frente a 50 %; $p = 0,0001$). Cuando se administró tratamiento de rescate con imatinib a pacientes que no respondieron o con respuesta baja a la quimioterapia, se observó que 9 (81,8 %) de los 11 pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa. Este efecto clínico se asoció con una reducción mayor en los transcritos bcr-abl en los pacientes tratados con imatinib que en el grupo de quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento ($p = 0,02$). Todos los pacientes recibieron imatinib y quimioterapia de consolidación (ver Tabla 3) tras la inducción y los niveles de transcritos bcr-abl fueron idénticos en los dos grupos a las 8 semanas. Tal como se esperaba en base al diseño del estudio, no se observó ninguna diferencia en la duración de la remisión, en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global, aunque los pacientes con respuesta molecular completa y que mantenían una enfermedad mínima residual mostraron un mejor resultado en términos de duración en la remisión ($p = 0,01$) y supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,02$).

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

Tabla 3 Régimen de quimioterapia usado en combinación con imatinib

Estudio ADE10	
Prefase	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; CP 200 mg/m ² IV, días 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, día 1
Inducción a la remisión	DEX 10 mg/m ² oral, días 6-7, 13-16; VCR 1 mg IV, días 7, 14; IDA 8 mg/m ² IV (0,5 h), días 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² IV (1 h) día 1; Ara-C 60 mg/m ² IV, días 22-25, 29-32
Terapia de consolidación I, III, V	MTX 500 mg/m ² IV (24 h), días 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, días 1-20
Terapia de consolidación II, IV	Ara-C 75 mg/m ² IV (1 h), días 1-5; VM26 60 mg/m ² IV (1 h), días 1-5
Estudio AAU02	
Terapia de inducción (LLA Ph+ de novo)	Daunorrubicina 30 mg/m ² IV, días 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosis total IV, días 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² IV, días 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² oral, días 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, días 1-28; MTX 15 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, días 1, 8, 15, 22
Consolidación (LLA Ph+ de novo)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h IV (3 h), días 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² IV días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, día 1

Estudio ADE04	
Prefase	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; CP 200 mg/m ² IV, días 3-5; MTX 15 mg intratecal, día 1
Terapia de inducción I	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; VCR 2 mg IV, días 6, 13, 20; Daunorrubicina 45 mg/m ² IV, días 6-7, 13-14
Terapia de inducción II	CP 1 g/m ² IV (1 h), días 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² IV (1 h), días 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, días 26-46
Terapia de consolidación	DEX 10 mg/m ² oral, días 1-5; Vindesina 3 mg/m ² IV, día 1; MTX 1,5 g/m ² IV (24 h), día 1; Etopósido 250 mg/m ² IV (1 h) días 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² IV (3 h, cada 12 h), día 5
Estudio AJP01	
Terapia de inducción	CP 1,2 g/m ² IV (3 h), día 1; Daunorrubicina 60 mg/m ² IV (1 h), días 1-3; Vincristina 1,3 mg/m ² IV, días 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m ² /día oral
Terapia de consolidación	Ciclo de quimioterapia alternando altas dosis de quimioterapia con MTX 1 g/m ² IV (24 h), día 1, y Ara-C 2 g/m ² IV (cada 12 h), días 2-3, durante 4 ciclos
Mantenimiento	VCR 1,3 g/m ² IV, día 1; Prednisolona 60 mg/m ² oral, días 1-5
Estudio AUS01	
Terapia de inducción-consolidación	Régimen hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² IV (3 h, cada 12 h), días 1-3; Vincristina 2 mg IV, días 4, 11; Doxorubicina 50 mg/m ² IV (24 h), día 4; DEX 40 mg/día los días 1-4 y 11-14, alternado con MTX 1 g/m ² IV (24 h), día 1, Ara-C 1 g/m ² IV (2 h, cada 12 h), días 2-3 (8 ciclos en total)
Mantenimiento	VCR 2 mg IV mensualmente durante 13 meses; Prednisolona 200 mg oral, 5 días al mes durante 13 meses
Todos los regímenes de tratamiento incluyen la administración de corticosteroides para la profilaxis del SNC.	
Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: tenipósido; VCR: vincristina; IDA: idarubicina; IV: intravenoso	

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

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

Bloque 1 de consolidación (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 1-5 Ifosfamida (1,8 g/m ² /día, IV): días 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dosis cada 3 h x 8 dosis/día, IV): días 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 6-15 o hasta RAN >1500 post nadir IT Metotrexato (ajustado por edad): día 1 SOLO Triple terapia IT (ajustada por edad): día 8, 15
Bloque 2 de consolidación (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m ² a la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o PO cada 6 h x 6 dosis)iii: días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): día 1 ARA-C (3 g/m ² /dosis cada 12 h x 4, IV): días 2 y 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 4-13 o hasta RAN>1500 post nadir
Bloque 1 de reinducción (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m ² /día bolo, IV): días 1 y 2 CPM (250 mg/m ² /dosis cada 12 h x 4 dosis, IV): días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN >1500 post nadir Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m ² /día, PO): días 1-7 y 15-21
Bloque 1 de intensificación (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m ² a la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o PO cada 6 h x 6 dosis)iii: días 2, 3, 16 y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m ² /día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m ² /día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , cada 12 h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): día 44
Bloque 2 de reinducción (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 8 y 15 DAUN (45 mg/m ² /día bolo, IV): días 1 y 2 CPM (250 mg/m ² /dosis cada 12 h x 4 dosis, IV): días 3 y 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): día 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 5-14 o hasta RAN >1500 post nadir Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 15 DEX (6 mg/m ² /día, PO): días 1-7 y 15-21
Bloque 2 de intensificación (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): días 1 y 15 Leucovorina (75 mg/m ² a la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o PO cada 6 h x 6 dosis)iii: días 2, 3, 16 y 17 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1 y 22 VP-16 (100 mg/m ² /día, IV): días 22-26 CPM (300 mg/m ² /día, IV): días 22-26 MESNA (150 mg/m ² /día, IV): días 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): días 27-36 o hasta RAN >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , cada 12 h, IV): días 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): día 44
Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclos 1-4	MTX (5 g/m ² durante 24 horas, IV): día 1 Leucovorina (75 mg/m ² a la hora 36, IV; 15 mg/m ² IV o PO cada 6 h x 6 dosis)iii: días 2 y 3 Triple terapia IT (ajustada por edad): días 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, PO): días 8-28 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): días 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): días 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): días 29-33 MESNA IV días 29-33

	G-CSF (5 µg/kg, SC): días 34-43
Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclo 5	Irradiación craneal (Bloque 5 solo) 12 Gy en 8 fracciones para todos los pacientes que son CNS1 y CNS2 en el diagnóstico 18 Gy en 10 fracciones para pacientes que son CNS3 en el diagnóstico VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, PO): días 11-56 (Retirar 6-MP durante los 6-10 días de irradiación craneal empezando en el día 1 del Ciclo 5. Iniciar 6-MP el primer día tras completar la irradiación craneal) Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Mantenimiento (ciclos de 8 semanas) Ciclos 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /día, IV): días 1, 29 DEX (6 mg/m ² /día, PO): días 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /día, PO): días 1-56 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

LLA Ph+ en recaída/refractaria: Cuando se utilizó imatinib como agente único en pacientes con LLA Ph+ en recaída/refractaria, se observó una tasa de respuesta hematológica del 30 % (9 % completa) y una tasa de respuesta citogenética mayor del 23 % en 53 de los 411 pacientes evaluables para la respuesta. (A destacar, de los 411 pacientes, 353 se trataron en un programa de acceso ampliado sin recogida de datos de respuesta primarios). La mediana de tiempo a la progresión en la población general de los 411 pacientes con LLA Ph+ en recaída/refractaria varió de 2,6 a 3,1 meses, y la mediana de supervivencia global en los 401 pacientes evaluables varió de 4,9 a 9 meses. Los datos fueron similares cuando se reanalizaron para incluir solo aquellos pacientes de 55 años de edad o mayores.

Ensayos clínicos en SMD/SMP

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

Se realizó un estudio observacional (estudio L2401) para recopilar datos de seguridad y de eficacia a largo plazo en pacientes con neoplasias mieloproliferativas con reordenamiento β PDGFR y que fueron tratados con Imatinib medac. Los 23 pacientes incluidos en este estudio recibieron Imatinib medac a una dosis diaria media de 264 mg (rango: 100 a 400 mg) durante una media de 7,2 años (rango 0,1 a 12,7 años). Debido al carácter observacional de este estudio, se disponen de datos de la evaluación de parámetros hematológicos, citogenéticos y moleculares de 22, de 9 y de 17 de los 23 pacientes reclutados, respectivamente. Al asumir de forma conservadora que los pacientes sin datos eran no respondedores, se observó una RHC en 20/23 de los pacientes (87 %), una RCC en 9/23 de los

pacientes (39,1 %), y una RM en 11/23 de los pacientes (47,8 %), respectivamente. Cuando la tasa de respuesta se calculó a partir de pacientes con al menos una evaluación válida, la tasa de respuesta para RHC, RCC y RM fue de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) y 11/17 (64,7 %), respectivamente.

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

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con SMD/SMP. En 4 publicaciones se notificaron cinco (5) pacientes con SMD/SMP asociado con reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre 3 meses y 4 años y se administró imatinib a dosis de 50 mg diarios o dosis de 92,5 a 340 mg/m² diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta hematológica completa, respuesta citogenética y/o respuesta clínica.

Ensayos clínicos en SHE/LEC

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y abierto (estudio B2225) para evaluar imatinib en diversas poblaciones de pacientes que sufrían enfermedades potencialmente mortales asociadas con proteínas tirosina quinasa Abl, Kit o PDGFR. En este estudio, 14 pacientes con SHE/LEC fueron tratados con 100 mg a 1000 mg de imatinib al día. Unos 162 pacientes adicionales con SHE/LEC, notificados en 35 casos publicados y series de casos, recibieron imatinib a dosis de 75 mg a 800 mg al día. Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de la población total de 176 pacientes. En 61 de estos 117 pacientes se identificaron quinasas de fusión FIP1L1-PDGFR α . En otros 3 informes publicados, se hallaron cuatro pacientes adicionales con SHE con FIP1L1-PDGFR α positivo. Los 65 pacientes positivos para la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α alcanzaron una RHC mantenida durante meses (rango de 1+ a 44+ meses censurados en el momento del informe). Tal como se recoge en una publicación reciente, 21 de estos 65 pacientes también alcanzaron la remisión molecular completa con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango 13-67 meses). La edad de estos pacientes varió de 25 a 72 años. Además, se notificaron mejoras en la sintomatología y en otras alteraciones en la función de órganos por parte de los investigadores en los informes de casos. Se observaron mejoras en los sistemas orgánicos: cardíaco, nervioso, piel/tejido subcutáneo, respiratorio/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tejido conectivo/vascular, y gastrointestinal.

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

Ensayos clínicos en DFSP

Se realizó un ensayo clínico (estudio B2225) de fase II, multicéntrico y abierto que incluía 12 pacientes con DFSP tratados con 800 mg al día de imatinib. Las edades de los pacientes con DFSP variaron de 23 a 75 años; el DFSP era metastásico, localmente recurrente tras una cirugía de resección inicial y no se consideró de elección para otra cirugía de resección en el momento de entrar en el estudio. Los primeros indicios de eficacia se basaron en las tasas de respuesta objetivas. De los 12 pacientes incluidos, 9 respondieron, uno completamente y 8 parcialmente. Tres de los pacientes que

respondieron parcialmente al tratamiento quedaron libres de enfermedad después de someterse a cirugía. La mediana de duración del tratamiento en el estudio B2225 fue de 6,2 meses, con una duración máxima de 24,3 meses. Se notificó la existencia de otros 6 pacientes con DFSP tratados con imatinib en 5 informes de casos publicados, con edades comprendidas entre los 18 meses y 49 años. Los pacientes adultos mencionados en las publicaciones fueron tratados con 400 mg (4 casos) o 800 mg (1 caso) de imatinib al día. El paciente pediátrico recibió 400 mg/m²/día, que posteriormente se aumentó a 520 mg/m²/día. Cinco (5) pacientes respondieron, 3 completamente y 2 parcialmente. La mediana de duración del tratamiento en las publicaciones varió entre 4 semanas y más de 20 meses. En casi todos los pacientes que respondieron al tratamiento con imatinib, se presentó la t(17:22) [(q22;q13)], o su gen.

No existen ensayos controlados en pacientes pediátricos con DFSP. En 3 publicaciones se notificaron cinco (5) pacientes con DFSP y reordenamientos del gen PDGFR. La edad de estos pacientes osciló entre recién nacidos y 14 años y se administró imatinib a dosis de 50 mg diarios o dosis entre 400 y 520 mg/m² diarios. Todos los pacientes alcanzaron respuesta parcial y/o completa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de imatinib

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacin, penicilina V) solo eritromicina (IC₅₀ 50 µM) y fluconazol (IC₅₀ 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica (ver sección 4.5).

In vitro imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 µmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2-4 µmol/l, por consiguiente, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los medicamentos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-

fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera ninguna interacción en la administración conjunta de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

En base a la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado con C14, aproximadamente el 81 % de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68 % de la dosis) y orina (13 % de la dosis). Imatinib inalterado representó el 25 % de la dosis (5 % orina, 20 % heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, la $t_{1/2}$ fue aproximadamente de 18 h, lo que sugiere que una dosis única al día es apropiada. El aumento en el AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25-1000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo ningún cambio en la cinética de imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces en estado estacionario cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población

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

Farmacocinética en pacientes pediátricos

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

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+ u otras alteraciones hematológicas tratadas con imatinib), el aclaramiento de imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de imatinib. El análisis confirmó que la exposición de imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal de forma significativa. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, lo que corresponde a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente imatinib. El aclaramiento del fármaco libre de imatinib es probablemente similar entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa solo una vía de eliminación menor para imatinib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético mostraron que existía una variación interindividual considerable, la exposición media a imatinib no aumentó en los pacientes con varios grados de insuficiencia hepática en comparación con los pacientes con función hepática normal (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se analizó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames), en un ensayo de células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y en una prueba *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero *in vitro* (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica a una concentración de 125 µg/ml. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

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

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

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en

ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

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

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

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 0,5 o 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en pacientes pediátricos (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 1,7 o 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día o 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en pacientes pediátricos (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

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

Determinadas lesiones no neoplásicas que no habían sido identificadas en los estudios preclínicos anteriores se observaron en el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Crospovidona (tipo A)

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Crospovidona (tipo A)
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Blísteres de PA-aluminio/PVC/aluminio.
Envases que contienen 60 cápsulas duras.

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Blísteres de PA-aluminio/PVC/aluminio.
Envases que contienen 30 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras
EU/1/13/876/002

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

Fecha de la primera autorización 25/septiembre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Polonia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
EIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras
Imatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/876/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Imatinib medac 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras
Imatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras
Imatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 400 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/876/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Imatinib medac 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras
Imatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras

Imatinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Imatinib medac y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imatinib medac
3. Cómo tomar Imatinib medac
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imatinib medac
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imatinib medac y para qué se utiliza

Imatinib medac es un medicamento que contiene un principio activo denominado imatinib. Este medicamento actúa inhibiendo el crecimiento de las células anormales en las enfermedades que se describen a continuación. Éstas incluyen algunos tipos de cáncer.

Imatinib medac es un tratamiento para adultos y niños y adolescentes para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica.** La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en la que unos glóbulos blancos anormales (llamados células mieloides) empiezan a crecer sin control. Imatinib medac inhibe el crecimiento de estas células. La crisis blástica es la fase más avanzada de esta enfermedad.
- **Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph-positivo).** La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en la que unos glóbulos blancos anormales (llamados linfoblastos) empiezan a crecer sin control. Imatinib medac inhibe el crecimiento de estas células.

Imatinib medac también es un tratamiento para niños y adolescentes para:

- LMC de diagnóstico reciente para los que el trasplante de médula ósea no se considera un tratamiento de primera línea;
- LMC en fase crónica tras el fracaso terapéutico con interferón-alfa, o en fase acelerada. La fase acelerada es una fase intermedia entre la fase crónica y el inicio de la crisis blástica; se considera la primera manifestación de resistencia al tratamiento.

Imatinib medac también es un tratamiento para adultos para:

- **Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP).** Estos son un grupo de enfermedades de la sangre en el que algunas células de la sangre empiezan a crecer sin control.

Imatinib medac inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

- **Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC).** Estas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Imatinib medac inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** El DFSP es un cáncer del tejido que está debajo de la piel en el que algunas células empiezan a crecer sin control. Imatinib medac inhibe el crecimiento de estas células.

En el resto de este prospecto se utilizan estas abreviaturas al referirse a estas enfermedades.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Imatinib medac o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imatinib medac

Solo le recetará Imatinib medac un médico con experiencia en medicamentos para tratar el cáncer de células sanguíneas o los tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas difieran de la información general incluida en este prospecto.

No tome Imatinib medac:

- si es alérgico al imatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si este caso es aplicable a usted, **informe a su médico y no tome Imatinib medac.**

Si cree que puede ser alérgico pero no está seguro, pida consejo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Imatinib medac

- si tiene o ha tenido algún problema de hígado, riñón o corazón.
- si está tomando un medicamento que contiene levotiroxina porque le han extirpado la glándula tiroides.
- si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que Imatinib medac podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, **informe a su médico antes de tomar Imatinib medac.**

Durante el tratamiento con Imatinib medac, informe a su médico inmediatamente si aumenta de peso muy rápidamente. Imatinib medac puede causar retención de agua en el cuerpo (retención de líquidos grave).

Mientras esté tomando Imatinib medac, su médico controlará regularmente si el medicamento está funcionando. También se le realizarán análisis de sangre y se le pesará regularmente.

Niños y adolescentes

Imatinib medac es también un tratamiento para niños y adolescentes con LMC. No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad. La experiencia en niños y adolescentes con LLA Ph-positivo es limitada.

Algunos niños y adolescentes que toman Imatinib medac pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico controlará el crecimiento en visitas periódicas.

Otros medicamentos y Imatinib medac

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta (como paracetamol) e incluso los medicamentos a base de plantas medicinales (como Hierba de San Juan). Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Imatinib medac cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Imatinib medac, causando un aumento de los efectos adversos o haciendo que Imatinib medac sea menos efectivo. Imatinib medac puede producir el mismo efecto a otros medicamentos.

Informe a su médico si está utilizando medicamentos que previenen la formación de coágulos en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No está recomendado el uso de Imatinib medac durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, ya que puede dañar a su bebé. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Imatinib medac durante el embarazo.
- Se recomienda a las mujeres que pudiesen quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.
- No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Imatinib medac ya que la información relativa a la excreción de imatinib en la leche materna es limitada.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando Imatinib medac deberán consultarlo con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Puede sufrir mareos o somnolencia o visión borrosa mientras está tomando este medicamento. Si los sufre, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

Imatinib medac contiene lactosa monohidrato

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Imatinib medac

Su médico le ha recetado Imatinib medac porque sufre una enfermedad grave. Imatinib medac puede ayudarle a combatir esta enfermedad.

Sin embargo, siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. Es importante que lo haga durante el tiempo que se lo indique su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

No deje de tomar Imatinib medac a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento como le ha recetado su médico o piensa que no necesita tomarlo durante más tiempo, contacte con su médico inmediatamente.

Cantidad de Imatinib medac que debe tomar

Uso en adultos

Su médico le indicará exactamente cuántas cápsulas de Imatinib medac debe tomar.

La dosis inicial normal en el tratamiento de LMC en crisis blástica es de 600 mg, es decir 6 cápsulas de 100 mg (o 1 cápsula de 400 mg más 2 cápsulas de 100 mg) **una vez al día**.

Su médico puede recetarle una dosis superior o inferior dependiendo de cómo responda al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg, debe tomar 1 cápsula de 400 mg por la mañana y 1 cápsula de 400 mg por la noche.

- **Si está siendo tratado de LLA Ph-positivo:**
La dosis inicial es de 600 mg, es decir, 6 cápsulas de 100 mg (o 1 cápsula de 400 mg más 2 cápsulas de 100 mg) **una vez** al día.
- **Si está siendo tratado de SMD/SMP:**
La dosis inicial es de 400 mg, es decir, 1 cápsula de 400 mg **una vez** al día.
- **Si está siendo tratado de SHE/LEC:**
La dosis inicial es de 100 mg, es decir, 1 cápsula de 100 mg **una vez** al día. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 400 mg, es decir, 1 cápsula de 400 mg **una vez** al día, dependiendo de cómo responda a su tratamiento.
- **Si está siendo tratado de DFSP:**
La dosis es de 800 mg al día, es decir, 1 cápsula de 400 mg por la mañana y 1 cápsula de 400 mg por la noche.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántas cápsulas de Imatinib medac debe administrar al niño. La cantidad de Imatinib medac administrada dependerá de la afección del niño, peso corporal y altura. La dosis total diaria en niños y adolescentes con LMC y LLA Ph+ no debe superar los 800 mg y 600 mg, respectivamente. El tratamiento puede administrarse al niño una vez al día o, alternativamente, la dosis puede repartirse en dos tomas (la mitad por la mañana y la mitad por la noche).

Cuándo y cómo tomar Imatinib medac

- **Tome Imatinib medac con alimentos.** Esto ayudará a protegerle de problemas en su estómago al tomar Imatinib medac.
- **Tráguese las cápsulas con un gran vaso de agua.** No abra ni triture las cápsulas a menos que tenga dificultad para tragarlas (por ejemplo, en niños).
- Si es incapaz de tragar las cápsulas, puede abrirlas y verter el polvo en un vaso de agua mineral sin gas o de zumo de manzana.
- Si Ud. es una mujer embarazada o que puede quedarse embarazada y trata de abrir las cápsulas para sus hijos u otro paciente incapaz de tragarlas, deberá manipular el contenido con precaución con el fin de evitar el contacto con la piel y los ojos o la inhalación. Deberá lavarse las manos inmediatamente después de abrir las cápsulas.

Durante cuánto tiempo debe tomarse Imatinib medac

Continúe tomando Imatinib medac cada día durante el tiempo que su médico le indique.

Si toma más Imatinib medac del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiadas cápsulas, hable con su médico **inmediatamente**. Puede requerir atención médica. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Imatinib medac

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya casi es el momento de la próxima dosis, no tome la dosis olvidada.
- A continuación, siga con la pauta normal.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos son normalmente de leves a moderados.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) **o frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib medac puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención grave de líquidos).
- Signos de infección tales como fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras en la boca. Imatinib medac puede reducir el número de glóbulos blancos, por tanto puede sufrir infecciones más fácilmente.
- Sangrado o aparición de moratones de forma inesperada (cuando no ha sufrido ninguna herida).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) **o raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular (signos de problemas en el corazón).
- Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).
- Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).
- Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).
- Erupción, enrojecimiento de la piel con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).
- Dolor abdominal intenso, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).
- Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).
- Náuseas con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).
- Dolor de cabeza intenso, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina del conocimiento (signos de problemas en el sistema nervioso como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).
- Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor en los ojos o trastornos en la visión, sangrado en los ojos.
- Dolor en la cadera o dificultad al caminar.
- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades de audición.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardíaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moratones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-amarronado, dolor o debilidad en los músculos (signos de problemas musculares).
- Dolor en la pelvis, algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en los ovarios o el útero).
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p. ej.: niveles elevados de potasio, ácido úrico y calcio y bajos niveles de fósforo en la sangre).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Combinación de una erupción extensa generalizada, sensación de malestar, fiebre, niveles elevados de ciertos tipos de glóbulos blancos o piel u ojos de color amarillo (signos de ictericia) con dificultad para respirar, dolor/molestias en el pecho, disminución importante de la producción de orina y sensación de sed, etc. (signos de una reacción alérgica relacionada con el tratamiento).
- Insuficiencia renal crónica.

Si sufre alguna de las alteraciones anteriores, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza o sensación de cansancio.
- Náuseas, vómitos, diarrea o indigestión.
- Erupción.
- Calambres musculares o dolor en las articulaciones, músculos o huesos, durante el tratamiento con Imatinib medac o al interrumpir el tratamiento.
- Inflamaciones tales como en los tobillos u ojos hinchados.
- Aumento de peso.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **informe a su médico.**

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Anorexia, disminución de peso o alteración del sentido del gusto.
- Sensación de cansancio o debilidad.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Lagrimeo de los ojos con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o visión borrosa.
- Sangrado de la nariz.
- Dolor o hinchazón en el abdomen, flatulencia, ardor de estómago o estreñimiento.
- Picor.
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Adormecimiento de las manos o los pies.
- Úlceras en la boca.
- Dolor en las articulaciones con hinchazón.
- Boca seca, sequedad de la piel o sequedad de los ojos.
- Disminución o aumento de la sensibilidad de la piel.
- Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.
- Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico.**

No conocida (no se puede calcular la frecuencia con los datos disponibles):

- Enrojecimiento y/o hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que puede ir acompañado por sensación de hormigueo y dolor abrasante.
- Retraso en el crecimiento de niños y adolescentes.
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Imatinib medac

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No utilice el envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imatinib medac

- El principio activo es imatinib (como mesilato).
Cada cápsula dura de 100 mg de Imatinib medac contiene 100 mg de imatinib (como mesilato).
Cada cápsula dura de 400 mg de Imatinib medac contiene 400 mg de imatinib (como mesilato).
- Los demás componentes son crospovidona (tipo A), lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
La cubierta de la cápsula (para las cápsulas de 100 mg) está compuesta por gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo (E172).
La cubierta de la cápsula (para las cápsulas de 400 mg) está compuesta por gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Imatinib medac 100 mg cápsulas duras son cápsulas de gelatina de tamaño “3” con un cuerpo y una tapa de color naranja .

Imatinib medac 400 mg cápsulas duras son cápsulas de gelatina de tamaño “00” con un cuerpo y una tapa de color caramelo.

Imatinib medac 100 mg cápsulas se presentan en envases que contienen 60 cápsulas en blísteres.

Imatinib medac 400 mg cápsulas se presentan en envases que contienen 30 cápsulas en blísteres.

Titular de la autorización de comercialización

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Responsable de la fabricación

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

Polonia

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.