Agacel
Imatinib 100 mg y 400 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de *AGACEL* 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca aluminica roja c.s.
Cada comprimido recubierto de *AGACEL* 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca aluminica roja c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES
AGACEL está indicado en el tratamiento de:
• Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica.
• Pacientes con LMC (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón-α.
• Pacientes pediátricos con LMC (Ph+) en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistente al tratamiento con imatinib. Los datos en estos grupos derivados en pacientes pediátricos que demuestran un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la sobrevida.
• Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
• Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o recaída.
• Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRβ).
• Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), sin mutación del c-KIt D816V o con estado mutacional del c-Kit desconocido.
• Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reoxtaposición de la quimasa de fusión FIP1L1-PDGFRα. Los pacientes con SHE/LEC con mutación del c-Kit (D816V) positiva deben ser tratados con imatinib en pacientes con SHE y/o LEC con quimasa de fusión FIP1L1-PDGFRα negativa desconocida.
• Pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD 117) positivo no resecable.
• Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST.
• Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable recidivante y/o metastásico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe de forma potente la tirosina quinasa Bcr-Abl, *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*.
Imatinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Philadelphia positivo y en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).
Imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC, en ensayos de transformación de colonias utilizando sangre periférica or vivo y muestras de médula ósea y sangre periférica.
In vivo el compuesto muestra tener actividad antitumoral como agente único en modelos animales, utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.
Además, Imatinib es un inhibidor del receptor para tirosina quinasa, para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de células madre (SCF), c-Kit, e inhibe las funciones mediadas por PDGF, en ensayos celulares *in vitro*. Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresan una mutación de activación del c-Kit. En la patología de SHE/LEC y DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGFR 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, Kit y Abl.

ENSAYOS CLÍNICOS
Leucemia mieloide crónica
La efectividad de Imatinib está basada en las tasas de respuesta hematológica y citogenética y en la sobrevida sin progresión. Se llevaron a cabo tres ensayos internacionales abiertos de fase II, abiertos sin ciego posible, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fases avanzadas de la enfermedad (fase acelerada o crisis blástica), otras leucemias Ph+ con LMC en fase crónica, en los que había fallado el tratamiento con interferon-α (**IFN**). Se llevó a cabo un ensayo comparativo aleatorizado en fase II en pacientes recientemente diagnosticados de LMC, en pacientes con LMC Ph+ recientemente diagnosticada.
Además, el tratamiento se administró a niños en dos estudios de Fase I y en un estudio de Fase II, multicéntrico, abierto y con un solo grupo de tratamiento.
En todos los ensayos clínicos, el 38-40% de los pacientes tenían ≥ 60 años y el 10-12% de los pacientes tenía ≥ 70 años.

Fase crónica recientemente diagnosticada
Este estudio de Fase III comparó el tratamiento de Imatinib como agente único con una combinación de Interferón-α (I-N) más citarabina (Ara-C). Se permitió a los pacientes cambiar de rama si no lograban remisión hematológica completa a los 6 meses, o remisión citogenética significativa a los 24 meses, si perdían la remisión citogenética alcanzada, si aumentaban el recuento leucocitario, o si presentaban severa intolerancia al tratamiento. En la rama de Imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg diarios. En la rama de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis de IFN de 5 MU/m²/día vía subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg m²/día durante 10 días al mes. Se aleatorizaron un total de 1106 pacientes en 177 centros de 16 países, correspondiendo 553 pacientes a cada rama. Las características basales estuvieron bien balanceadas entre las dos ramas. La mediana de edad fue 51 años (rango 18-70 años), con 21,9% de pacientes con ≥ 60 años de edad. Participaron 58% de hombres y 41% de mujeres; el 89,5% era de raza blanca y el 4,7% eran pacientes de raza negra. Al cierre de este análisis (7 años después de la admisión del último paciente), la mediana de duración del tratamiento de primera línea era de 82 meses en el grupo de Imatinib y de 11 meses en el grupo de IFN/Ara-C. La mediana de duración del tratamiento de segunda línea con Imatinib era de 64 meses, y el 60% de los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib siguen recibiendo el tratamiento de primera línea. En estos pacientes, la dosis promedio de Imatinib fue de 403±31 mg. En total, el 14% de los pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea con Imatinib, la dosis diaria promedio fue de 406±76 mg. A consecuencia del mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento y de cambios de grupo terapéutico, solamente el 2% de los pacientes asignados al grupo de IFN continúan recibiendo el tratamiento de primera línea. En el grupo del IFN, el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento de primera línea fue el retiro del consentimiento (14%) y la razón más frecuente de cambio al grupo terapéutico de Imatinib fue una grave intolerancia al tratamiento (26%) y la progresión del cáncer (14%).
El criterio principal de eficacia primaria del estudio es la sobrevida libre de progresión. La progresión fue definida como cualquiera de los siguientes eventos: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de RHC o RCM o un aumento del recuento de glóbulos blancos (WBC) en pacientes que no alcanzan una RHC a pesar del manejo terapéutico apropiado. La respuesta citogenética mayor, la respuesta hematológica, la respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima), el tiempo a la fase acelerada o crisis blástica y la sobrevida constituyen puntos finales secundarios mayores.

CUADRO 1

Remisión en el estudio sobre la LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses).		
	Imatinib	**IFN+Ara-C**
(Mejores porcentajes de remisión)	n=553	n=553
Remisión hematológica		
Remisión hematológica completa, n (%) [IC del 95%]	534 (96,6)* [94,7; 97,9]	313 (56,6)* [52,4; 60,8]
Remisión citogenética		
Remisión significativa, n (%) [IC del 95%]	490 (88,6) [85,7; 91,1]	129 (23,3) [19,9; 27,1]
Remisión completa, n (%)	456 (82,5)	64 (11,6)
Remisión parcial, n (%)	34 (6,1)	65 (11,8)
Remisión molecular		
Remisión significativa a los 12 meses (%)	40**	2*
Remisión significativa a los 24 meses (%)	54	ND**

* p<0,0001, prueba exacta de Fischer
**datos insuficientes, se disconta de sólo dos pacientes con muestras
Criterios de remisión hematológica (todas las remisiones deben confirmarse después de ≥ 4 semanas):
Recuento leucocitario <10.x10⁹/l, plaquetas <450 x10⁹/l, mielocitos + metamielocitos <5% en la sangre, sin blastos ni promielocitos sanguíneos, basófilos <20%, sin afectación extramedular.
Criterios de remisión citogenética: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%), menor (36-65%) o mínima (66-95%). La remisión significativa (0-35%) es la suma de las remisiones completas y parciales [1].
Criterios de remisión molecular significativa: en la sangre periférica, reducción ≥ 3 log de la cantidad de transcriptos de BCR-ABL (valoración por un cuantitativo en tiempo real basado en la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] con transcripción inversa) en comparación con un valor de referencia normalizado.

Los porcentajes de remisión hematológica completa, remisión citogenética significativa y remisión citogenética completa calculados en el tratamiento de primera línea se estimaron por el método de Kaplan-Meier, suprimiendo del análisis los datos de los pacientes que no habían consegudo una remisión en la fecha del último examen. Así, este método amojó los porcentajes acumulados de remisión con el tratamiento de primera línea con Imatinib que figuran en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Estimación del porcentaje de remisión acumulado con el tratamiento de primera línea con Imatinib.			
Meses de tratamiento	**% de remisión hematológica completa**	**% de remisión citogenética significativa**	**% de remisión citogenética completa**
12 meses	96,4 %	84,6 %	69,5 %
24 meses	97,2%	86,5 %	76,7 %
36 meses	97,2 %	91,1 %	83,6 %
48 meses	98,2 %	91,9 %	85,2 %
60 meses	98,4 %	91,9 %	86,7 %
84 meses	98,4 %	91,9 %	87,2 %

Para analizar los resultados a largo plazo, los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib se compararon con los que recibieron IFN. Los datos de los pacientes que cambiaron de grupo terapéutico antes de progresión no fueron suprimidos del análisis en el momento del cambio, y los acontecimientos sufridos por estos pacientes después del cambio se atribuyeron al tratamiento asignado originalmente.
Durante el período de observación de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Imatinib, 37 (6,7%) que implicaron una progresión a fase acelerada o crisis blástica, 31 (5,6%) pérdida de remisión citogenética significativa, 15 (2,7%) pérdida de remisión hematológica completa o aumento del recuento leucocitario, y 10 (1,8%) decesos sin relación con la LMC. En cambio, hubo 165 (29,8%) progresiones en el grupo tratado con la combinación de IFN+Ara-C, de los cuales 130 ocurrieron durante el tratamiento de primera línea con esta combinación.
El porcentaje estimado de sobrevida libre de progresión a los 84 meses es del 81,2 % con un IC del 95% (78; 85) en el grupo de Imatinib y del 60,6% (56; 5) en el grupo control (p<0,001). Los porcentajes anuales de progresión con Imatinib fueron del 3,2 % en el primer año después del estudio, del 7,5 % en el segundo año, y del 4,8%, 1,7%, 0,6%; 0,3% y 2,0% en los tercero, cuarto, cuinto, sexto y séptimo años del estudio, respectivamente.
El porcentaje estimado de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica después de 84 meses fue significativamente mayor en el grupo de Imatinib que en el del IFN (del 92,5% (90; 95) frente al 85,1% (82; 89) para el control).
El porcentaje anual de progresión disminuyó al prolongarse el tratamiento: los porcentajes anuales de progresión a fase acelerada o crisis blástica fueron del 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% y 0,4% del primero al séptimo año, respectivamente.
En total murieron 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes en los grupos tratados con Imatinib IFN+Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la sobrevida estimada es del 86,4% (83;90 frente al 81,1% (0;-0,1, en el long rank test). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica, el efecto del tratamiento con Imatinib en la sobrevida se examinó más a fondo mediante un análisis retrospectivo de los datos anteriores obtenidos con Imatinib y los datos básicos de otro estudio de Fase III que utilizó un régimen idéntico de IFN+Ara-C (datos histórico). En este publicado demostró la supercridad de Imatinib sobre IFN+Ara-C en cuanto a sus efectos respectivos en la sobrevida global (p<0,001); después de 42 meses habían muerto 47 (8,5%) pacientes tratados con Imatinib contra 63 (19,4%) pacientes con la combinación de IFN+Ara-C.
El grado de remisión citogenética influyó claramente en los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con Imatinib. Mientras que un 96% de los pacientes con remisión citogenética completa (93% con remisión citogenética parcial) a 12 meses no presentaban progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes sin remisión citogenética significativa a 12 meses no presentaba signos de progresión a LMC avanzada a los 84 meses (valor global: p<0,001, p=0,25 entre remisión citogenética completa y parcial). Con respecto a la referencia de 18 meses, las estimaciones fueron del 99%, 90% y 83% respectivamente, incluyendo ahora una diferencia estadísticamente significativa entre remisión citogenética completa y parcial (p<0,001).
La evaluación de posición molecular proporciona información para el pronóstico. En los pacientes con remisión citogenética completa y una reducción ≥ 3 log de los transcriptos Bcr-Abl a 12 meses, la probabilidad de mantenerse sin progresión a los 60 meses fue numéricamente mayor que en los pacientes con una remisión citogenética completa pero con una reducción < 3 log (95% frente al 89%, p=0,088), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente los porcentajes estimados de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica, los eventos fueron del 100%, 95% y 88% respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre la remisión citogenética completa con y sin remisión molecular significativa). Utilizando la referencia de 18 meses, los porcentajes estimados de pacientes que no habían evolucionado a fase acelerada o crisis blástica a 60 meses eran del 100% en los pacientes con remisión citogenética completa y remisión molecular significativa, del 98% en los pacientes con remisión citogenética completa pero sin remisión molecular significativa y de sólo el 87% en los pacientes con remisión citogenética completa (valor global: p<0,001; p=0,105 entre la remisión citogenética completa con y sin remisión molecular significativa).
En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg. Al cabo de 42 meses de seguimiento, 11 pacientes que habían mostrado una remisión hematológica completa a los 3 meses y una remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentaron una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular). En los siete pacientes restantes se aumentó la dosis y sólo uno de ellos volvió a conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total (ariles del aumento (n=551); estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y elevaciones de las transaminasas o de la bilirrubina.
Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.
La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biological Response Modifiers). Se evaluaron todas las esferas y se obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón
532 pacientes fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla hematológica (29%), falla citogenética (35%) o intolerancia al Interferon (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 2 años (rango: 0 a 11,1 años). Los hombres y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0-35% de metafases Ph+ en metafasis), del 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada
Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis de 600 mg, y finalmente 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.
La variable principal de eficacia, fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa, como no evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica, confirmada en el 71,6% de los pacientes (Cuadro 3). Es también importante es que el 27,7% de los pacientes tambien tuvo una respuesta citogenética mayor, que fue completa en el 20,4% de ellos. Para los pacientes tratados con 600 mg, las medianas de sobrevida libre de progresión y de sobrevida global estimadas fueron de 22,9 y 42,5 meses respectivamente. En un análisis multivariado, una dosis de 600 mg se asoció con una mejora del tiempo hasta la progresión independientemente del recuento de plaquetas, blastos en sangre y hemoglobina > 10 g/l.

Crisis blástica mieloide
Se incluyeron 260 pacientes con crisis blástica mieloide. Noventa y cinco pacientes (37%) habían recibido anteriormente quimioterapia para el tratamiento de la fase acelerada o de crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que 165 (63%) no habían recibido anteriormente tratamiento ("pacientes no tratados"). Los primeros 37 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg, se modificó posteriormente el protocolo, para permitir la administración de una dosis más alta y los restantes 223 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o regreso a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica (36% de los no tratados previamente y 22% de los previamente tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33%) en comparación con los tratados con 400 mg (16%, p=0,0220). La mediana estimada actual de sobrevida de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses respectivamente.

CUADRO 3

Respuesta en LMC			
	Estudio 1 Datos de 27 meses Fase crónica, falla al IFN (n=532)	**Estudio 2 Datos de 40,5 meses Fase acelerada (n=235)**	**Estudio 3 Datos de 36 meses Crisis blástica mieloide (n=260)**
		% de pacientes (IC 95%)	
Respuesta hematológica*	95% [92;3-96,3]	71% [65;3-77,2]	31% [25;2-36,8]
Respuesta hematológica completa	95 %	42 %	6%
No evidencia de leucemia (NEL)	No aplicable	12 %	5%
Retorno a la fase crónica (RFC)	No aplicable	17%	18%
Respuesta citogenética mayor*	65% [61;3-69,5]	28% [23-33,7]	15% [11;2-20,4]
Completa	53 %	20 %	7%
Parcial	12 %	7%	8%

***Criterio de respuesta hematológica** (todas las respuestas confirmadas tras> 4 semanas)
RHC: Estudio de fase crónica 1 recuento de leucocitos <10x10⁹/l, plaquetas <450x10⁹/l, mielocitos + metamielocitos en sangre < 5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin implicancia extramedular) y los estudios 2 y 3 (RAN ≥1,5x10⁹/l, plaquetas ≥100x10⁹/l, sin blastos en sangre, blastos en médula osea < 5% y sin enfermedad extramedular).
NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥1x10⁹/l y plaquetas ≥ 20x10⁹/l (solo 2 y 3).
RFC: >15% de blastos en médula ósea o periférica, >30% de blastos en sangre periférica, promielocitos en médula ósea y sangre periférica, <20% basófilos en sangre periférica, sin enfermedad extramedular aparte del bazo e hígado (solo para 2 y 3).
***Criterio de respuesta citogenética:** Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa la parcial: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%)

Pacientes pediátricos
Un total de 51 niños con LMC recién diagnosticada y no tratada en fase crónica participaron en un ensayo multicéntrico abierto de Fase II. Los pacientes recibieron Imatinib en dosis diarias de 340 mg/m²/día (dosis equivalente con Imatinib produjo una remisión rápida en niños con LMC recién diagnosticada, registrándose un porcentaje de RHC del 78% al cabo de 8 semanas de tratamiento, y una completa respuesta citogenética en el 65% de los pacientes, cifra comparable a los resultados obtenidos en adultos. Después de 3 10 meses de seguimiento, la sobrevida sin progresión estimada fue de 21 meses (IC del 95 %: 19,4-22,5 meses) y la sobrevida global de 48,8 meses (IC del 95%: 46,3-51,6 meses). El 5,1% de los pacientes mostraron una remisión completa confirmada y el 47,5% una remisión parcial. El tratamiento con imatinib en los dos dosis fue generalmente bien tolerado y, en total, el 5,9% de los pacientes se retiraron del ensayo debido a problemas de toxicidad.
En los pacientes del grupo tratado con 400 mg al día que cambiaron a la dosis de 800 mg tras la progresión de la enfermedad (n=347), la duración de la exposición a Imatinib tras el cambio fue de 3,4 meses (mediana) y de 7,7 meses (media). La sobrevida global después del cambio fue de 14,3 meses (IC del 95%: 12,2-16,7 meses) y el 19,3% de estos pacientes seguían vivos después de 48 meses.
Se llevó a cabo un estudio clínico, multinacional, abierto, aleatorizado de Fase II, en pacientes de 18 años a 83 años, con TEGI/GIST para recibir Imatinib ya sea la dosis de 400 mg o 600 mg por vía oral una vez al día por hasta 36 meses. En este estudio participaron 147 pacientes con diagnóstico de TEGI/GIST no resecable y/o metastásico, con diagnóstico patológico c-Kit (CD117) positivo, con enfermedad medible en por lo menos un sitio. La evaluación primaria de la eficacia se basó en la tasa de respuestas objetivas (criterios SWOG South Western Oncology Group) que se detallan en el Cuadro 9. En este estudio el 83% de los pacientes alcanzan una remisión parcial, mientras que ninguno tuvo una remisión completa.

CUADRO 9

Resultados de eficacia - Máxima respuesta tumoral alcanzada		
Respuesta máxima	**Todas las dosis (n=147) 400 mg no 75 - 600 mg no74 n (%)**	
Respuesta completa	1 (0,7)	
Respuesta parcial	98 (66,7)	
Enfermedad estable	23 (15,6)	
Enfermedad progresiva	18 (12,2)	
No evaluable	5 (3,4)	
Desconocida	2 (1,4)	

No hubo diferencias entre las tasas de respuesta de los dos grupos de dosificación. Un número significativo de pacientes, que alcanzaron la máxima enfermedad estable en el análisis provisional, alcanzó una respuesta parcial al prolongar el tratamiento (mediana de seguimiento de 31 meses). La mediana del tiempo hasta la respuesta resultó de 13 semanas (IC del 95%: 12 a 23), la mediana del tiempo hasta la duración de la respuesta fue de 34 semanas (IC del 95% de pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%: 108 a 147), mientras que llegó a 84 semanas en la población general del estudio (IC del 95%: 71-109).
La mediana de sobrevida global no se llegó a alcanza. La sobrevida a los 36 meses del seguimiento es del 68%, según las estimaciones de Kaplan-Meier. Por otro lado, no hubo ninguna diferencia de sobrevida entre los pacientes cuya enfermedad se estabilizó y los que consiguieron una remisión parcial.

Ensayo clínico en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST
El tratamiento adyuvante con Imatinib se investigó en un ensayo de Fase III multicéntrico, de doble ciego, a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con TEGI/GIST primario. Se trataron 773 pacientes de 18 a 91 años con diagnóstico de TEGI/GIST primario que expresaba la proteína Kit según el ensayo inmunohistoquímico y presentaban un tumor ≥ 3 cm de dimensión máxima, sometidos a resección completa del TEGI/GIST primario de 14 a 70 días antes de su inclusión. Después de la resección quirúrgica del TEGI/GIST primario, los pacientes fueron aleatorizados a un de dos grupos que recibían 400 mg de Imatinib al día o un placebo equiparable durante un año.
El criterio de valoración principal del ensayo fue la sobrevida libre de enfermedad, que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de recidiva o el deceso por cualquier causa.
Imatinib prolongó de manera significativa la sobrevida libre de recidiva ya que el 75% de los pacientes del grupo de Imatinib no habían presentado recidivas después de 38 meses, frente a 20 meses en el grupo placebo (IC del 95% [30- valor imposible de estimar]; [14- valor imposible de estimar], respectivamente); (razón de riesgo = 0,398 [0,258-0,610], p<0,0001). Después de un año, la sobrevida libre de recidiva fue significativamente mayor con Imatinib (97,7%) que con el placebo (82,3%), (p<0,0001), por lo que Imatinib redujo aproximadamente un 89% el riesgo de recidiva frente al placebo (razón de riesgos = 0,113 [0,058-0,256]).
Sin salvaguardar el ciego del ensayo, a los 12 meses de tratamiento con Imatinib 400 mg vs. 36 meses de tratamiento en pacientes después de resección quirúrgica de GIST y uno de los siguientes: diámetro de tumor > 5 cm y recuento mitótico > 5/50 campos de alto poder (HPF); o diámetro de tumor > 10 cm y cualquier recuento mitótico o tumor de cualquier tamaño con recuento mitótico > 10/50 HPF y tumores rotos en la cavidad peritoneal, se observó una ventaja de 3 años de sobrevida libre de recidiva (98% versus 65%).
Además, 36 meses de tratamiento con Imatinib significativamente la sobrevida global (SG) comparado a los 12 meses de tratamiento con Imatinib (n=400 vs. 546; p=0,0210; [0,886; p= 0,0187] (Cuadro 10), el número total de muertes fueron 25 para la rama de 12 meses de tratamiento y 12 para la rama de 36 meses de tratamiento.

CUADRO 4

Efecto de Imatinib en pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante								
Estudio	**1 Imatinib y QT**	**2 Imatinib y QT**	**3 Imatinib y QT**	**4 Imatinib y QT**	**5 Imatinib y QT /cortico esteroides**	**6 Imatinib y cortico esteroides**	**10 Imatinib QT**	
N (pacientes incluidos en la evaluación de RHC)	12	Cohorte 2 45	80	21	29	18	27	26
RHC (%) [IC del 95%]	58 [28–85]	96 [83–99]	96 [89–99]	95 [76 -100]	72 [53–87]	100 [82–100]	96 [81-100]**	50*
Valores históricos de comparación RHC (QT)			51 (p<0,0001)	61 - 94 (p<0,01)	29 (p=0,063)			
N (total)	24	47	80	20	30	19	28	27
SSE a 1 año (%)	ND	ND	61 + 6	87	60	—	54	
SSE (mediana) (m)						15		
ST a 1 año (%)	61± 13*	ND	76 ± 5	—	68	—	54	
ST a 2 años (%)	—	ND	---	75**	—	—	—	
ST (mediana) (m)	—	---	---	—	—	20	—	

RHC = remisión hematológica completa **QT** = quimioterapia **m**= meses
SSF = sobrevida libre de enfermedad **ST** = sobrevida global **ND** = dato no disponible
*p<0,01
*después de la inducción
**en los primeros 20 pacientes, LLA recién diagnosticada, recidivante y con LMC en crisis blástica.
**en todos los pacientes incluidos los pacientes con LLA recién diagnosticada, recidivante y con LMC en crisis blástica.

Pacientes pediátricos
En un estudio de Fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de entre 18 y 22 años de edad) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Imatinib en combinación con quimioterapia intensiva después de una terapia de inducción. Imatinib se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empazando la administración en el momento más cercano posible a cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Imatinib (mayor duración en días con administración diaria continua de Imatinib durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de 6 cohortes 5 (n=40), la exposición diaria continua de Imatinib a principios del ciclo quimioterápico en asociación con quimioterapia mejoró la sobrevida sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos de pacientes históricos (n=100) que recibieron quimioterapia convencional sin Imatinib (66,6% frente a 31,6%, respectivamente). La sobrevida general a los 4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue de 63,6% frente al 44,8% en los grupos de comparación históricos.

LLA Ph+ recaída / resistente al tratamiento
La monoterapia con Imatinib en pacientes con LLA Ph+ recaída / resistente al tratamiento produjo, en 66 de 429 pacientes evaluables, un porcentaje de remisión hematológica del 33% (12% de remisión completa) y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 25%. (Nótese que 353 de los 429 pacientes tenían blastos en la médula ósea de un programa de acceso expandido en el que no se recogieron datos sobre remisión primaria). La mediana del tiempo hasta progresión en los 429 pacientes varió de 1,9 a 3,1 meses, mientras que la mediana de la sobrevida total en los 409 pacientes evaluables varió de 5 a 9 meses. En 14 pacientes. Imatinib combinado con una quimioterapia de inducción produjo un porcentaje de remisión hematológica completa del 93% en 12 pacientes evaluables y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 100% en 9 pacientes evaluables. Se evaluó la remisión molecular en cuatro pacientes y dos de ellos mostraron una remisión completa.
Una población de 58 años con pacientes mayores de 55 años con LLA recaída o resistente al tratamiento, que recibió monoterapia con Imatinib, fue objeto de un análisis separado por la ausencia de un tratamiento curativo. En total 14 de los 146 pacientes recibieron 600 mg de Imatinib al día y se incluyeron en la evaluación de remisión; se observó una remisión hematológica completa en 5 pacientes (35%) y una remisión citogenética significativa en 7 pacientes (50%). Cabe notar que cuatro pacientes tratados con una dosis menor de Imatinib (400 mg diarios) no consiguieron la remisión, lo cual indica que esta dosis es insuficiente. En la población total de 146 pacientes, la mediana de la sobrevida sin enfermedad varió de 2,8 a 3,1 meses, y la mediana de la sobrevida total de 7,4 a 8,9 meses.

Ensayos clínicos en los Síndromes Mielodisplásicos/Trastornos Mieloproliferativos (SMD/TMP)
Se efectuó un ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase II, para investigar el tratamiento con Imatinib en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las proteínas con actividad de tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. Dicho estudio incluyó 7 pacientes con SMD/TMP entre un total de 185 pacientes tratados. 45 de los cuales padecían enfermedades hematológicas y 140 diversos tumores sólidos. Estos pacientes recibieron diarios 400 mg diarios de Imatinib. La edad de los pacientes admitidos en el ensayo iba de 20 a 86 años. Los casos de otras 24 pacientes de 9 años de SMD/TMP se describieron en 17 informes publicados y en un informe de un ensayo. Estos pacientes también recibieron una dosis de Imatinib de 400 mg diarios, salvo tres que fueron tratados con dosis más bajas. De la población total de 31 pacientes con SMD/TMP 14 (45%) consiguieron una remisión hematológica completa y 9 (29%) una remisión citogenética completa (39% incluyendo remisiones completas y parciales). En 14 pacientes evaluables, la enfermedad presentaba una translocación que generalmente implicaba el cromosoma 9q33 (-14q12, porcentaje de remisión del 50%). Todos estos pacientes consiguieron una remisión citogenética significativa. Otro paciente con reordenamiento del gen PDGFR, en fase de recidiva molecular después de un trasplante de médula ósea, consiguió una remisión molecular. La mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 meses (0,8 a 38,7) en los 22 pacientes tratados del estudio, y varió entre 1 meses y más de 18 meses en los pacientes en remisión según los informes publicados en la literatura publicada esta duración varió de 4 semanas a más de 20 meses.

Estudios clínicos en la Insuficiencia hepática
En un estudio sobre pacientes con distintos grados de disfunción hepática (leve, moderada y grave; ver la clasificación de la función hepática en el Cuadro 12 siguiente), la exposición media al Imatinib (ABC normalizada para la dosis) no aumentó en comparación con los pacientes con una función hepática normal. En el citado estudio se administraron 500 mg al día, sin ningun problema de toxicidad, a pacientes con disfunción hepática leve y 300 mg al día, a los demás. Aunque las pacientes con disfunción hepática moderada o grave sólo recibieron una dosis diaria de 300 mg, el análisis farmacocinético previó que la dosis de 400 mg se puede administrar de manera segura.

CUADRO 12

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

LSN= límite superior de la normalidad.
ASAT= Aspartato aminotransferasa (anteriormente, SGOT transferasa glutámico-oxalacética sérica)

Ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal
En un estudio realizado en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (leve, moderada y grave; ver la clasificación de la función renal en el cuadro 13), la exposición media a Imatinib (ABC normalizada en función de la dosis) aumentó de 1,5 a 2 veces con respecto a pacientes con función renal normal, que correspondió a una concentración plasmática elevada de proteína ácida α (AGP), una proteína ella que Imatinib se une preferentemente. Sin embargo, no se observó una correlación entre la exposición a Imatinib y la gravedad de la insuficiencia renal. En este estudio, la dosis de 900 mg al día fue bien tolerada en pacientes con insuficiencia renal leve, y la dosis de 600 mg al día se empleó en la insuficiencia renal moderada. La dosis de 800 mg no se probó en los

Datos sobre toxicidad preclínica

Imatinib ha sido objeto de estudios de farmacotoxicología, toxicidad de las dosis múltiples, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductiva. Los órganos diana asociados con la aparición farmacológica de Imatinib son la médula ósea, la lengua (epitelio), los hígados (hifoblastos), los riñones, las gónadas y el tubo digestivo. El hígado y los riñones se induyen también entre ellos. Imatinib ha resultado embriotóxico y teratógeno para las ratas. La fecundidad no se vio afectada en el estudio predrínico sobre fecundidad y desarrollo embrionario inicial, aunque se observaron disminuciones del peso de los testículos y epididimos, así como una reducción de la cantidad de espermatozoides móviles en los machos que recibieron la dosis alta. En el estudio preclínico sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Imatinib tampoco afectó la fecundidad de las crías de la primera generación.

En el estudio de carcinogenia de 2 años en ratas, la administración de 15, 30 y 60 mg/kg/día de Imatinib produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de los machos con 60 mg/kg/día y de las hembras con dosis ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales que murieron reveló mielosupresión (ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papilloma de la glándula prepucial como causas principales de muerte o motivo de eutanasia. Los otros efectos neoplásicos fueron tumores malignos en el hígado, en la piel, en la glándula prepucial y la glándula clitoridea, el intestino delgado, las paratiroides, las suprarrenales y el estómago no glandular. Las mayores dosis examinadas que no provocaron efectos tóxicos en distintos órganos efectores con lesiones neoplásicas fueron las siguientes: 30 mg/kg/día para riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y estómago no glandular; y 15 mg/kg/día para la glándula prepucial y la glándula clitoridea.

Los papilomas y carcinomas de las glándulas prepuciales con dosis de 30 y 60 mg/kg/día y de 15 mg/kg/día de Imatinib aproximadamente de 0,5 a 4 veces o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria humana (basada en el ABC) a 400 mg/día y 800 mg/día respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basada en el ABC) con dosis de 340 mg/m². Los adenomas y carcinomas renales, así como los papilomas de la vejiga urinaria y uretra, adenocarcinoma del intestino delgado, adenomas de la paratiroides, tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glandular solo ocurrieron con dosis de 60 mg/kg/día.

Se desconoce la relevancia que para la especie humana podrían tener estos datos del estudio de carcinogénesis con ratas. En un análisis sobre los datos de seguridad de los ensayos clínicos así como las notificaciones espontáneas de eventos adversos a la fecha, cerca de inhibidores del tirosín-quinasa de neoplasias malignas aumente entre los pacientes tratados con Imatinib, en comparación con la población general.

Las lesiones no neoplásicas que no se habían identificado en estudios preclínicos anteriores implicaron el sistema cardiovascular, el páncreas exocrino y los dientes. Las alteraciones más importantes fueron la hipertrofia y dilatación cardíacas acompañadas de signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos o sarcomas malignos, respectivamente.

La dosis debe ser administrada por vía oral, con alimentos y un vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg o 600 mg pueden administrarse una vez al día, mientras que dosis de 800 mg deben administrarse en dosis de 400 mg, 2 veces al día, por la mañana y por la noche.

En aquellos casos en que el paciente no pueda deglutir los comprimidos, estos se pueden cosintegrar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Esta suspensión obtenida debe ser tomada inmediatamente.

Posología para LMC

La dosis recomendada de ***AGACEL*** es de 400 mg/día para pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica.

El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg en pacientes en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día), en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse en ausencia de reacciones adversas graves y de toxicidad no hematológica de intensidad severa 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; ausencia de reducción citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la remisión hematológica o citogenética conseguida anteriormente.

*Ver **Uso en poblaciones especiales – Pediatría***

Posología para LLA Ph+

La dosis recomendada de ***AGACEL*** en pacientes adultos con LLA Ph+ recidiva o refractaria es de 600 mg/día.

*Ver **Uso en poblaciones especiales – Pediatría***

Posología para Síndrome mielodisplásico / Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de ***AGACEL*** para pacientes adultos con SMD/EMP es de 400 mg/día.

Posología para Mastocitosis sistémica agresiva (MSA)

Se recomienda una dosis de ***AGACEL*** de 400 mg por día para pacientes adultos con MSA sin la mutación de D816V c-Kit o estado mutacional desconocido o que no responde a otras terapias.

Para pacientes con MSA asociada a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionado con la fusión de genes FIP1L1-PDGFRα, se recomienda una dosis inicial de 100 mg por día. Puede considerarse un aumento de la dosis a 400 mg por día, en base a la ausencia de reacciones adversas, cuando la evaluación de la respuesta al tratamiento es insuficiente.

Posología para Síndrome eosinofílico / Leucemia eosinofílica (SHE/LEC)

La dosis recomendada de ***AGACEL*** es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofílico / leucemia eosinofílica con fusión de la quinasa FIP1L1-PDGFRα demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios.

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas graves y de fármaco-sis la evaluación demuestra una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe prolongarse mientras continue el beneficio para el paciente.

Posología para TEGI/GIST

La dosis recomendada de ***AGACEL*** para pacientes adultos con TEGI/GIST no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día. El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg debe ser considerado en ausencia de reacciones adversas del fármaco a la droga cuando las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

La dosis recomendada de ***AGACEL*** es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección de TEGI/GIST. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento, La duración mínima recomendada del tratamiento es de 36 meses.

Posología para DFSP

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

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas no hematológicas

En caso de hepatotoxicidad grave o retención de líquido grave, se deberá suspender la administración de ***AGACEL***, hasta resolución de la situación. El tratamiento podrá ser retomado, de acuerdo a la gravedad del evento.

En caso de verificar un aumento en los valores de bilirrubina superior a 3 veces el límite superior normal o aumento de las transaminasas hepáticas superior a 5 del límite superior normal, deberá suspenderse la administración de ***AGACEL*** hasta que los niveles de bilirrubina sean menores a 1,5 veces el límite superior normal y las transaminasas hepáticas sean menores a 2,5 del límite superior normal. En pacientes adultos, el tratamiento se puede continuar luego con dosis diarias reducidas, de 400 mg a 300 mg, de 600 mg a 400 mg o de 800 mg a 600 mg diarios. En los niños se deberá reducir de 340 mg/m² a 260 mg/m² diarios.

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas

En caso de presencia de neutropenia y/ o trombocitopenia severa se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, de acuerdo a la siguiente tabla:

PATOLOGÍA	DOSIS INICIAL	RECUENTO CELULAR	AJUSTE DE DOSIS
- MSA (asociada a eosinofilia **- SHE/LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα-**	100 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10¹/l y/o Plaquetas < 50 x 10¹/l	1- Suspender ***AGACEL*** hasta que el recuentede neutró filos sea ≥ 1,5 x 10⁹/l y de plaquetas sea ≥ 75 x 10⁹/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
- LMC (fase crónica) **- SMD/SMP - MSA - SHE/LEC - TEGI/GIST**	400 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10¹/l y/o Plaquetas < 50 x 10¹/l	1-Suspender ***AGACEL*** hasta que el recuento de neutró filos sea ≥ 1,5 x 10⁹/l y de plaquetas sea ≥ 75 x 10⁹/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar la administración de ***AGACEL*** a una dosis reducida de 300 mg.
- LMC pediátrica (fase crónica)	340 mg/m²	Neutrófilos < 1,0 x 10¹/l y/o Plaquetas < 50 x 10¹/l	1-Suspender ***AGACEL*** hasta que el recuento de neutró filos sea ≥ 1,5 x 10⁹/l y de plaquetas sea ≥ 75 x 10⁹/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar la administración de ***AGACEL*** a una dosis reducida de 260 mg/m².
- LMC (fase acelerada o en crisis blástica) **- LLA Ph+**	600 mg¹	-Neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l y/o Plaquetas < 10 x 10⁹/l	1- Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia de médula ósea). 2- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de ***AGACEL*** a 400 mg diarios. 3- Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg². 4- Si la citopenia persiste después de 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de ***AGACEL*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1,0 x 10⁹/l y de plaquetas sea ≥ 20 x 10⁹/l y luego reanudar el tratamiento con 300 mg de ***AGACEL***.
- DFSP	800 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10⁹/l y/o Plaquetas < 50 x 10⁹/l	1- Suspender ***AGACEL*** hasta que el recuento de neutró filos sea ≥ 1,5 x 10⁹/l y de plaquetas sea ≥ 75 x 10⁹/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL*** a una dosis de 600 mg. 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar ***AGACEL*** a una dosis reducida de 400 mg.

¹ aDos ocurre al menos después de un mes de tratamiento.
² = 260 mg/m² en niños
³ = 340 mg/m² en niños
⁴ = 200 mg/m² en niños

Uso en poblaciones especiales

Pediatría: No hay antecedentes en el uso de Imatinib en niños con LMC menores de 2 años de edad o en menores de 1 año con LLA Ph+.

Es muy limitada la experiencia con Imatinib en otras indicaciones en niños.

La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m²).

En los niños con LMC en fases crónica o avanzada y LLA Ph+ se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m² (sin superar un total de 600 mg al día). Se puede administrar una sola dosis diaria en LMC o LLA Ph+. En LMC alternativamente se puede dividir la dosis diaria en dosis tomadas una en la mañana y otra en la noche. La recomendación posológica se fundamenta en una pequeña población de pacientes pediátricos (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA y FARMACOCINÉTICA***).

Insuficiencia hepática: Imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con una disfunción hepática leve, moderada o grave, pueden recibir la dosis diaria mínima recomendada de 400 mg/día. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada.

Insuficiencia renal: Imatinib y sus metabolitos no son excretados en forma considerable por el riñón. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg al día. Sin embargo, se recomienda cautela en estos casos. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada, o puede aumentarse por falta de eficacia (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***)

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes relacionadas con la edad en pacientes de 65 años o mayores. No es necesaria una recomendación de dosis específica en ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Imatinib está contraindicado para aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo y/o a alguna de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando Imatinib se administra junto a otras medicaciones, hay un potencial riesgo de interacción medicamentosa. (Ver ***Interacciones***).

El consumo concomitante de Imatinib y medicamentos que induzcan el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital), ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (p. ej. ciclosporina, pimozida) o sustratos de CYP2C9 con una ventana terapéutica estrecha (p. ej. warfarina) y los derivados de cumarinas)

Un paciente que estaba tomando paracetamol regularmente por fiebre, murió por insuficiencia hepática aguda. Si bien la etiología es desconocida actualmente, debe tenerse precaución, especialmente cuando se usa el paracetamol.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con Imatinib. Cuando se combina Imatinib con regímenes de quimioterapia o dosis altas, se ha detectado toxicidad hepática severa que se manifiesta por elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia y 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.

En caso de presencia de insuficiencia hepática, es de esperarse una mayor exposición a imatinib. En estos pacientes, la administración de Imatinib debe realizarse con precaución. Los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente monitoreados.

Retención de líquidos y edema

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión 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. Debería 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 casos graves, 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, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con falla cardíaca o renal

Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o historia de falla 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 (SHE) y afectación cardíaca, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda que guardaban relación con la desgranulación de células del SHE en el miocardio. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticoesteroides 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 recordenamiento del gen PDGFR y la mastocitosis sistémica poartan estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo y el uso de 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. Ante un resultado anormal de cualquier índole, deberá considerarse el ingresamiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con Imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En los ensayos de Fase III sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastásico, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragia grado 3/4 en algún sitio.

En el ensayo de Fase II sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastásico se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales intraabdominales o intrapleurales fueron letales en tres pacientes de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudo haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. Los pacientes deben ser monitoreados para controlar los síntomas gastrointestinales durante el curso de la terapia (ver ***REACCIONES ADVERSAS***)

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Imatinib. Debido a la posible ocurrencia de SLT, la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles de ácido único elevados son recomendados antes de comenzar el tratamiento con Imatinib.

Toxicidad dermatológica

Se han reportado reacciones dermatológicas bullosas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de Imatinib. En algunos de estos casos, informados durante la vigilancia postcomercialización, se observó una reacción dermatológica recurrente al ser re-tratados con la droga. En otros informes de posventa se han descrito casos en los que el paciente toleró la reintroducción de la terapia con Imatinib después de resolución o mejora de la reacción bullosa. En estos casos, Imatinib se reanudó en una dosis menor a la cual se produjo la reacción y algunos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de TSH.

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 y/o trombocitopenia. Sin embargo, la frecuencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está 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 ser interrumpido o la dosis reducida, tal como se recomienda en ***POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN,***

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben Imatinib. Tal como se recomienda en ***POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN:*** Reacciones adversas no hematológicas, estas anomalidades de laboratorio deben ser tratadas interrumpiendo y/o reduciendo la dosis de Imatinib, Imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el clearance de creatinina se reduce con la edad y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de Imatinib. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glicoproteína ácida α (AGP, proteína de unión a Imatinib).

Según la clasificación basada en la depuración de creatinina entre los pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr de 40-59 ml/min) e insuficiencia renal grave (ClCr < 20 ml/min), no existe una correlación entre la exposición a Imatinib y el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, como se recomienda en ***POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN***, puede reducirse la dosis inicial de Imatinib en caso de intolerancia.

Interacciones

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib: Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, y voriconazol) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. El jugo de pomelo también puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Imatinib, por lo tanto debe ser evitado. Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (a C_{max} y ABC medidas de Imatinib y AGP, respectivamente) en pacientes con LMC, recuperándose luego cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Debería tenerse precaución cuando se administre Imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib: Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. La administración conjunta de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o ***Hypericum perforatum***, también conocido como Hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. La administración previa de 14 voluntarios sanos de Dexametasona, un inductor del CYP3A4, 960 mg diarios durante 8 días, seguidos de una dosis única de 400 mg de Imatinib, incrementó el clearance de la dosis oral de Imatinib en 2,3 veces. Tanto el C_{max} como el ABC (1,5 a 4,3 veces), que representan la exposición en la C_{max}, ABC∞ y ABC$_{24h}$ de al menos el 54%, 68% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con glioma malignos tratados con Imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores del metabolismo para ellenos, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y estómago no glandular; y 15 mg/kg/día para la glándula prepucial y la glándula clitoridea.

Los papilomas y carcinomas de las glándulas prepuciales con dosis de 30 y 60 mg/kg/día y de 15 mg/kg/día de Imatinib aproximadamente de 0,5 a 4 veces o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria humana (basada en el ABC) a 400 mg/día y 800 mg/día respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basada en el ABC) con dosis de 340 mg/m². Los adenomas y carcinomas renales, así como los papilomas de la vejiga urinaria y uretra, adenocarcinoma del intestino delgado, adenomas de la paratiroides, tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glandular solo ocurrieron con dosis de 60 mg/kg/día.

Se desconoce la relevancia que para la especie humana podrían tener estos datos del estudio de carcinogénesis con ratas. En un análisis sobre los datos de seguridad de los ensayos clínicos así como las notificaciones espontáneas de eventos adversos a la fecha, cerca de inhibidores del tirosín-quinasa de neoplasias malignas aumente entre los pacientes tratados con Imatinib, en comparación con la población general.

Las lesiones no neoplásicas que no se habían identificado en estudios preclínicos anteriores implicaron el sistema cardiovascular, el páncreas exocrino y los dientes. Las alteraciones más importantes fueron la hipertrofia y dilatación cardíacas acompañadas de signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

Se han notificado los siguientes tipos de reacciones, durante la Farmacovigilancia de Imatinib. Debido a que estas reacciones se recogen 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.

Cuadro 16
Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia

Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuentes:	Edema cerebral, trastornos oculares.
Raras:	Hemorragia vítrea.
Trastornos cardíacos	
Raros:	Pericarditis, taponamiento cardíaco.
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Trombosis/Embolia.
Muy raras:	Shock anafiláctico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Insuficiencia respiratoria aguda[1], enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes:	Ileo / obstrucción intestinal, hemorragia / necrosis tumoral, perforación gastrointestinal[2].
Raros:	Colitis/ileitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Síndrome de eritrodesrosis palmar-plantar.
Raros:	Queratosis liquenoide, liquen plano.
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Raras:	Necrosis avascular / osteonecrosis de la cadera / rabdomiolisis / miopatía.
De frecuencia desconocida:	Retraso del crecimiento de los niños.
Desórdenes reproductivos	
Muy raras:	Hemorragia del cuerpo lúteo / hemorragia en quiste ovárico.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Raras:	Síndrome de lisis tumoral.

[1] Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, trastornos sanguíneos concomitantes graves.
[2] Se han notificado algunos casos mortales de perforación gastrointestinal.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes cancerosos tratados con Imatinib. Las anomalías de laboratorio de neutrófilos y trombocitopenia son muy frecuentes mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia. La mielosupresión de los pacientes con LMC tratados con Imatinib fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligo a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Tambien se han notificado otros acontecimientos adversos hematológicos de carácter mielosupresivo y depresión medular.

El mayor grado de depresión hematológica se observó con las dosis más altas y pareció depender del estadio de la LMC; la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con LMC en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63%, respectivamente) que en los pacientes con LMC recien diagnosticada (16,7% y 8,9%, respectivamente). Normalmente, estas reacciones pueden tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Imatinib, y raramente requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia de trombocitopenia y neutropenia fue menor en los pacientes con tumores sólidos TEGI/GIST que en los pacientes con leucemias Ph+, puesto que las frecuencias de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 son de aproximadamente el 10% y el 1%, respectivamente.

Hemorragia

Las hemorragias del SNC y gastrointestinales son frecuentes en los pacientes con LMC que presentan un deterioro de la función mediador antes del tratamiento. Las hemorragias constituyen una de las complicaciones bien conocidas de la leucemia y/o trombocitopenia, y son una consecuencia de la hemostasia alterada como consecuencia de una disfunción plaquetaria. No obstante, no todos los pacientes que presentan hemorragias del SNC o gastrointestinales durante el tratamiento con el Imatinib padecían trombocitopenia.

Entre las hemorragias de importancia clínica, la hemorragia gastrointestinal fue la mas frecuente, sobre todo en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con TEGI/GIST metastásicos, en los que la hemorragia puede formar parte del proceso de la enfermedad. La necrosis tumoral, a menudo precedida de fuerte hemorragia gastrointestinal se observaron ocasionalmente en el tratamiento de primera línea de la LMC y en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST.

Edema y retención de líquido

El edema es un efecto tóxico frecuente del Imatinib que se produce en mas del 50% de los pacientes, combinando todas las indicaciones.

El edema depende de la dosis, ¡yal parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele ser necesario administrar un tratamiento específico. Aunque los demás acontecimientos de retención de líquido sean menos frecuentes, pueden ser graves debido a la disminución del estado del sitio afectado. El más común fue el derrame pleural, sobre todo en los pacientes con LMC avanzada o TEGI/GIST metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja entre los pacientes con edema y estenócar dia bajo, por lo que se sospecha que el edema secundario a la cardiotoxicidad del Imatinib parece ser poco relevante por el estado médico más deteriorado de los pacientes con LMC avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal entre los pacientes con edema y retención de líquido.

En un ensayo clínico, la frecuencia de acontecimientos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5 % con el Imatinib frente al 1,1% con IFNα+ en pacientes con LMC de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en pacientes con LMC transformada (en fase acelerada o en crisis blástica), en pacientes de edad más avanzada o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl.

Combinando todas las indicaciones, la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva observada en pacientes con LMC que en pacientes con TEGI/GIST podría indicar diferencias de algunos factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial de la toxicidad cardíaca publicado recientemente en el marco del estudio de 942 pacientes con TEGI/GIST de carácter irresecable o metastásico, cuyo uso de Imatinib no induce insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con TEGI/GIST, en quienes la incidencia observada fue de alrededor del 0,2%, mientras que puede alcanzar el 2% en una población con cardiopatías preexistentes.

Exantemas y reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapular, pruriginoso, que puede desaparecer sin interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes pueden presentar prurito sin exantema asociado, y en ocasiones se observa un componente exfoliativo.

La reexposición al medicamento ha provocado la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones cutáneas suelen responder a la interrupción del tratamiento y/o a la administración de corticoesteroides sistémicos.

Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con el Imatinib, combinando todas las indicaciones. Se trata frecuentemente de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas y maculopapulares en el anterotorso, el tronco o la cara. Las biopsias de piel han revelado una reacción tóxica al fármaco, con la presencia de un infiltrado celular combinado. Si bien la mayoría de los exantemas son leves y de curso limitado, los casos más graves pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como era de esperarse, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes que con el placebo en el estudio sobre el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST.

Hepatotoxicidad

Puede producirse hepatotoxicidad, a veces grave pues se han observado casos durante los ensayos preclínicos y clínicos.

Las anomalías de las pruebas de la función hepática generalmente consistieron en elevaciones leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observaron elevaciones de la bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se ha presentado en el transcurso de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Se han observado concentraciones bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 o 4) de manera relativamente frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada que habían recibido el origen ni la importancia de este hallazgo. Se ha demostrado que el Imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. Esta disminución se acompaña de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. El Imatinib provoca una disminución de RANK-L en los osteoblastos en función de la dosis. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede conducir a una contrarregulación que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH. Aun no se ha establecido la importancia clínica de los hallazgos predrínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).

El mecanismo de desarrollo clínico no se midió sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los ensayos. Si bien se plantea inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables al cabo de 24 meses de un ensayo de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables relacionadas con la seguridad en pacientes con LMC recién diagnosticada, mostraron que 19,1% y el 15,5% de los pacientes tratados con 400 mg presentaron disminuciones de grados 3 o 4 de las concentraciones séricas de fosfato o calcio, respectivamente, frente a porcentajes del 5,1% y del 0,9%, respectivamente, en los pacientes tratados con 800 mg.

Obstrucción, perforación y ulceración gastrointestinales

La ulceración gastrointestinal, que, en casos aislados, puede ser una manifestación de irritación local causada por el Imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes con todas las indicaciones. La hemorragia y la necrosis tumorales, así como la obstrucción y perforación gastrointestinales, parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido ocasionalmente o con mayor frecuencia en pacientes con TEGI/GIST. En el caso de TEGI/GIST metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el contexto de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción e ileo gastrointestinales se observó en la población con TEGI/GIST, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La incidencia de ileo fue similar en el tratamiento adyuvante por las adherencias de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Se considera posible una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Imatinib, aunque algunos casos incluyeron factores de confusión consistentes en medicamentos concomitantes y otros factores de riesgo independientes (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).

Retraso del crecimiento en niños

Imatinib parece alterar el crecimiento de los niños, especialmente de los niños prepúberes. Es imposible descartar una relación causal entre el retraso del crecimiento en niños y el tratamiento con Imatinib, aunque se dispone solamente de información limitada sobre algunos casos de retraso del crecimiento (Ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).

Reacciones adversas respiratorias graves

Se han observado con Imatinib reacciones respiratorias graves, a veces mortales, que han incluido insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de estos casos existían afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes que podían asociarse con acontecimientos pulmonares graves.

Anomalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología: En todos los estudios en LMC se han observado cit