Mesilato de imatinibe

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido revestido

100 mg e 400 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mesilato de imatinibe

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos de 100 mg.

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de 400 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO (vide indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

mesilato de imatinibe..... 119,5 mg

(Equivalente a 100 mg de imatinibe)

Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

mesilato de imatinibe..... 478,0 mg

(Equivalente a 400 mg de imatinibe

Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O mesilato de imatinibe é indicado para:

- Pacientes adultos e pediátricos (acima de 2 anos) com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo (Ph^+) recém-diagnosticada e sem tratamento anterior;
- Pacientes adultos com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfainterferona;
- Tratamento de pacientes adultos e pediátricos (acima de 1 ano) com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA Ph^+) cromossomo Philadelphia positivo, recentemente diagnosticada, integrados com quimioterapia;
- Tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST), não ressecáveis e/ou metastáticos;
- Tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Estudos Clínicos em LMC

A eficácia de mesilato de imatinibe baseia-se nas taxas globais de resposta hematológica e citogenética e na sobrevida livre de progressão. Foram conduzidos três grandes estudos internacionais, abertos, não controlados, de fase II incluindo pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) na doença em fase avançada, blástica ou acelerada, outras leucemias Ph^+ ou em LMC em fase crônica com falha à terapêutica anterior com alfa-interferona (IFN)[1,2,3].

Foi conduzido um estudo extenso, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado, de fase III em pacientes com LMC Ph^+ recentemente diagnosticada[4]. Adicionalmente, crianças foram tratadas em dois estudos clínicos fase I e um estudo clínico de fase II aberto, multicêntrico de braço único.

Em todos os estudos clínicos, 38-40% dos pacientes tinham idade superior ou igual a 60 anos e 10-12% dos pacientes tinham 70 anos ou mais.

Fase crônica, recentemente diagnosticada[4,5,6,7]: este estudo de fase III comparou o tratamento com mesilato de imatinibe em monoterapia ou uma combinação de alfa-interferona (IFN) mais Citosina Arabinosídeo (Ara-C). Foi permitido aos pacientes não apresentando resposta (sem resposta hematológica completa -RHC aos 6 meses, leucócitos em aumento, sem resposta citogenética Maior (RCM) aos 24 meses), ou com perda da resposta (perda de RHC ou de RCM) ou intolerância severa ao tratamento, serem transferidos para o braço de tratamento alternativo. No braço recebendo mesilato de imatinibe, os pacientes foram tratados com 400 mg, diariamente. No braço recebendo IFN, os pacientes foram tratados com uma dose alvo de IFN de 5 MUI/m^2/dia por via subcutânea em combinação com Ara-C 20 mg/m^2/dia por via subcutânea por 10 dias/mês.

Um total de 1.106 pacientes foram randomizados em 177 centros de 16 países, 553 para cada braço. As características basais foram bem balanceadas entre os dois braços. A idade mediana foi 51 anos (faixa entre 18-70 anos), 21,9% dos pacientes com idade ≥ 60 anos. Cinquenta e nove por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 41% do sexo feminino; 89,9% caucasianos e 4,7% de raça negra. Por ocasião da data de corte desta análise (7 anos após o recrutamento do último paciente), a duração média do tratamento de primeira linha foi 82 meses e 8 meses nos braços de mesilato de imatinibe e IFN, respectivamente. A duração média do tratamento de segunda linha com mesilato de imatinibe foi de 64 meses. Sessenta porcento dos pacientes randomizados para mesilato de imatinibe ainda estão recebendo tratamento de primeira linha. Nestes pacientes, a dose média de mesilato de imatinibe foi de 403 ± 57 mg. Em geral, em pacientes recebendo mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento, a dose média diária administrada foi de 406 ± 76 mg. Como consequência de uma taxa mais elevada tanto de descontinuações como de transferências para o braço alternativo de tratamento, somente 2% dos pacientes randomizados para IFN ainda estão recebendo tratamento de primeira linha. No braço de IFN, a retirada do consentimento (14%) foi a razão mais frequente para descontinuação da terapia de primeira linha, e a razão mais frequente para a transferência para o braço de mesilato de imatinibe foi intolerância grave ao tratamento (26%) e progressão da doença (14%)[8,9]. O objetivo primário de avaliação de eficácia do estudo foi a sobrevida livre de progressão. Define-se como progressão da doença, a ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão para a fase acelerada ou crise blástica (FA/CB), óbito, perda de RHC, ou RCM ou, em pacientes que não conseguiram atingir RHC, o aumento de leucócitos, apesar do tratamento terapêutico apropriado. Resposta citogenética Maior, resposta hematológica, resposta molecular (avaliação da doença residual mínima), tempo até a fase acelerada ou crise blástica e sobrevida foram os principais objetivos secundários de avaliação de eficácia. Os dados de resposta são apresentados na

Tabela 1[6,7,10].

Tabela 1. Estudo da resposta em LMC recentemente diagnosticada[6,7,8,10] (dados de 84 meses)

(Melhores taxas de resposta)	mesilato de imatinibe n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Resposta hematológica		
Taxa de RHC n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[IC de 95%]	[94,7%; 97,9%]	[52,4%; 60,8%]
Resposta citogenética		
Maior n (%)	490 (88,6%)	129 (23,3%)
[IC de 95%]	[85,7%; 91,1%]	[19,9%; 27,1%]
completa n (%)	456 (82,5%)	64 (11,6)
parcial n (%) [1]	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Resposta molecular		
Maior aos 12 meses (%)	40%*	2%*
Maior aos 24 meses (%)	54%	NA**

* < 0,001, teste exato de Fischer.

**dados insuficientes, somente dois pacientes com amostras disponíveis

Critérios de resposta hematológica (todas as respostas devem ser confirmadas após ≥ 4 semanas): leucócitos < 10 x 10^9/L, plaquetas < 450 x 10^9/L, mielócito + metamielócito < 5% no sangue, ausência de blastos e promielócitos no sangue, basófilos < 20%, ausência de comprometimento extramedular.

Critérios de resposta citogenética: completa (0% metáfases Ph^+), parcial (1-35%), Menor (36-65%) ou mínima (66-95%). A reposta citogenética Maior (0-35%) combina ambas as respostas completa e parcial [1].

Critérios de resposta molecular Maior: no sangue periférico, redução de ≥ 3 logaritmos na quantidade de transcritos de Bcr-Abl (medidos por ensaio de PCR por transcriptase reversa quantitativo em tempo real) comparado em relação a um valor basal padronizado.

As taxas de resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética Maior (RC*M*) e resposta citogenética completa

(RCC) no tratamento de primeira linha foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier, para os quais as não respostas foram censuradas na data do último exame. Usando este método, as taxas de resposta acumulativa estimada para o tratamento de primeira linha com mesilato de imatinibe são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Resposta acumulativa estimada para tratamento de primeira linha com mesilato de imatinibe

Meses em terapia	RHC (%)	RCM (%)	RCC (%)
12 meses	96,4%	84,6%	69,5%
24 meses	97,2%	89,5%	79,7%
36 meses	97,2%	91,1%	83,6%
48 meses	98,2%	91,9%	85,2%
60 meses	98,4%	91,9%	86,7%
84 meses	98,4%	91,9%	87,2%

Para análise dos resultados de longa duração, os pacientes randomizados para receber mesilato de imatinibe foram comparados aos pacientes randomizados para receber IFN. Os pacientes transferidos antes da progressão não foram censurados no momento da transferência, e os eventos que ocorreram nestes pacientes após a transferência foram atribuídos ao tratamento randomizado inicial.

Em sete anos de acompanhamento, havia 93 (16,8%) eventos com progressão no braço de mesilato de imatinibe: 37 (6,7%) envolvendo progressão para FA/CB, 31 (5,6%) envolvendo perda de RCM, 15 (2,7%) envolvendo perda de RHC ou aumento em leucócitos e 10 (1,8%) envolvendo óbitos não relacionados a LMC. Em contraste, houve 165 (29,8%) eventos no braço recebendo IFN + Ara-C dos quais 130 ocorreram durante o tratamento de primeira linha com IFN + Ara-C.

A taxa estimada para sobrevida livre de progressão aos 84 meses é 81,2% com IC de 95% (78, 85) no braço de mesilato de imatinibe e 60,6% (56, 5) no braço controle ($p < 0,001$) (Figura 1). As taxas anuais de progressão para mesilato de imatinibe foram 3,3% no primeiro ano após início do estudo, 7,5% no segundo ano e 4,8%, 1,7%, 0,8%, 0,3% e 2,0% no terceiro, quarto, quinto, sexto e sétimo ano, respectivamente.

A taxa estimada de pacientes livres de progressão para a fase acelerada ou crise blástica aos 84 meses foi significativamente mais alta no braço de mesilato de imatinibe comparado ao braço de IFN[6,7,10,11] (92,5%[12,13] versus 85,1%, $p < 0,001$[14,15]) (Figura 2). A taxa anual de progressão diminuiu com o tempo de terapia: taxas anuais de progressão da doença para fase acelerada ou crise blástica foram 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% e 0,4% do primeiro ao sétimo ano, respectivamente.

Figura 1. Tempo até a progressão (princípio ITT)

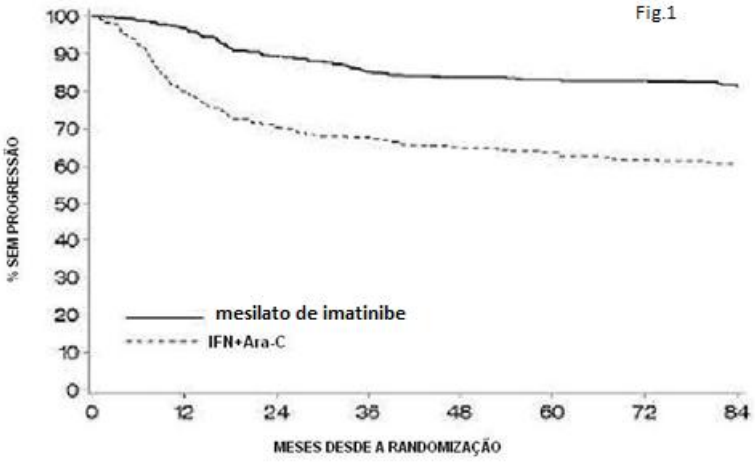
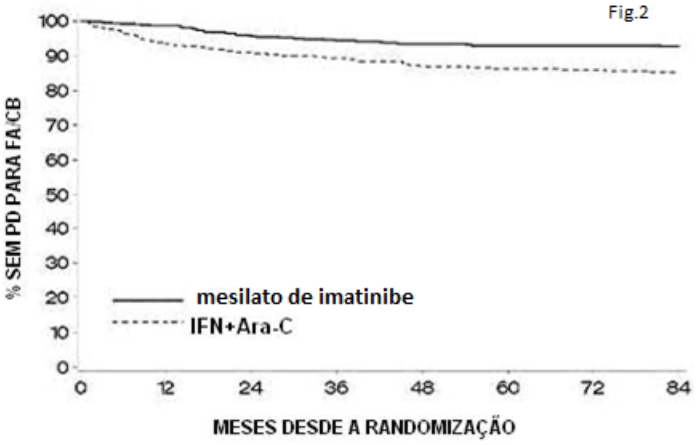


Figura 2. Tempo até a progressão para Fase Acelerada ou Crise Blástica (princípio ITT)



Um total de 71 (12,8%) e 85 (15,4%) pacientes foram a óbito nos grupos de mesilato de imatinibe e IFN + Ara-C, respectivamente. Aos 84 meses, a sobrevida global estimada é 86,4% (83, 90) vs 83,3% (80, 87) nos grupos randomizados de mesilato de imatinibe e IFN + Ara-C, respectivamente (p = 0,073, teste log rank). Este objetivo de tempo para o evento foi fortemente afetado pela alta taxa de transferência do grupo IFN + Ara-C para o grupo de mesilato de imatinibe. Além disso, um grande número de pacientes recebeu transplante de medula óssea (TMO) após a descontinuação do tratamento de estudo no grupo IFN + Ara-C (n = 66, 38 após transferência para mesilato de imatinibe) comparado com o grupo de mesilato de imatinibe (n = 50, 8 após transferência para IFN) na atualização de 84 meses. Quando censurados os 48 óbitos que ocorreram após o transplante de medula óssea, as taxas de sobrevida aos 84 meses foram 89,6 vs 88,1 (p=0,200, teste log rank). Apenas 31 óbitos (antes do TMO) do grupo de pacientes do mesilato de imatinibe (5,6%) foram atribuídos a LMC, comparado à 40 pacientes do grupo IFN + Ara-C (7,2%). Quando considerado apenas os óbitos relacionados à

LMC e desconsiderando quaisquer óbitos após TMO ou devido a quaisquer outras razões, as taxas estimadas de sobrevida aos 84 meses foram 93,6% vs 91,1% (p = 0,1, teste log rank). O efeito do tratamento com mesilato de imatinibe na sobrevida da fase crônica, em LMC recentemente diagnosticada, foi examinado em uma análise retrospectiva dos dados de mesilato de imatinibe[4] reportados acima com os dados primários em um outro estudo de fase III usando IFN + Ara-C (n = 325) em um esquema terapêutico idêntico[16]. Nesta publicação, a superioridade de mesilato de imatinibe sobre IFN + Ara-C em relação a sobrevida global foi comprovada (p < 0,001); dentro de 42 meses, 47 (8,5%) pacientes de mesilato de imatinibe e 63 (19,4%) pacientes de IFN + Ara-C foram a óbito.

O grau de resposta citogenética afetou claramente nos resultados de longa duração em pacientes sendo tratados com mesilato de imatinibe. Visto que uma estimativa de 96% dos pacientes com RCC e 93% dos pacientes com RCP (resposta citogenética parcial) aos 12 meses estavam livres de progressão para FA/CB aos 84 meses. Somente 81% dos pacientes sem RCM aos 12 meses estavam livres de progressão para LMC avançada aos 84 meses (p < 0,001 total, p = 0,25 entre RCC e RCP). Com base no marco de 18 meses, as estimativas foram 99%, 90% e 83%, respectivamente, incluindo também uma diferença estatisticamente significante entre RCC e RCP (p < 0,001)[17].

O monitoramento molecular representou uma informação prognóstica adicional importante. Para pacientes com RCC e redução de transcritos Bcr-Abl de pelo menos 3 logaritmos aos 12 meses, a probabilidade de permanecer livre de progressão de doença aos 60 meses foi numericamente maior quando comparados a pacientes que tiveram RCC e uma redução menor do que 3 log (95% vs 89%, p = 0,068), e significantemente maior quando comparados ao pacientes que não alcançaram RCC aos 12 meses (70%, p < 0,001). Considerando somente a progressão para FA/CB, as taxas estimadas sem evento foram 100%, 95% e 88%, respectivamente (p < 0,001 total, p = 0,007 entre RCC com e sem RMM – reposta molecular Maior). Considerando o marco de 18 meses, as taxas estimadas sem FA/CB aos 60 meses foram 100% para pacientes com RCC e RMM, 98% para pacientes com RCC, mas sem RMM e apenas 87% para pacientes sem RCC (p < 0,001 total, p = 0,105 entre RCC com e sem RMM)[6,10].

Neste estudo, foram permitidos escalonamentos de dose de 400 mg ao dia para 600 mg ao dia, e depois, de 600 mg ao dia para 800 mg ao dia. Após 42 meses de acompanhamento, 11 pacientes que atingiram uma resposta hematológica completa aos 3 meses e uma resposta citogenética Maior aos 12 meses, enquanto em uso de dose de 400 mg ao dia, tiveram perda confirmada (dentro de 4 semanas) de suas respostas citogenéticas. Entre estes 11 pacientes, 4 pacientes foram escalonados até 800 mg ao dia, 2 dos quais recuperaram resposta citogenética (1 parcial e 1 completa, o último também atingiu resposta molecular), enquanto que dos 7 pacientes nos quais a dose não foi escalonada, somente um recuperou resposta citogenética completa. A porcentagem de algumas reações adversas ao medicamento foi mais alta nos 40 pacientes nos quais a dose foi escalonada para 800 mg ao dia comparada com a população de pacientes antes do aumento da dose (n = 551). As reações adversas ao medicamento mais frequentes incluíram hemorragias gastrintestinais, conjuntivite e elevação de transaminases ou bilirrubina. Outras reações adversas ao medicamento foram reportadas com frequência menor ou igual[18].

A Qualidade de Vida (QdV) foi medida utilizando-se o instrumento validado FACT-BRM. Todos os domínios foram avaliados e revelaram escores significativamente mais elevados para o braço de mesilato de imatinibe comparado ao braço de IFN. Os dados de QdV mostraram que os pacientes mantêm seu bem-estar enquanto estão sendo tratados com mesilato de imatinibe[19].

Fase crônica, pós-falha à interferona: 532 pacientes foram tratados com uma dose inicial de 400 mg. Os pacientes foram distribuídos em três categorias principais: falha hematológica (29%), falha citogenética (35%) ou intolerância à

interferona (36%). Os pacientes haviam recebido previamente uma média de 14 meses de tratamento com interferona em doses ≥ 25 x 10^6 UI/semana e encontravam-se todos em fase crônica tardia, com um tempo médio de diagnóstico de 32 meses. A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta citogenética Maior (resposta citogenética completa + resposta citogenética parcial, ou seja, 0 a 35% de metáfases Ph^+ na medula óssea).

Neste estudo, 65% dos pacientes atingiram resposta citogenética Maior que foi completa em 53% dos pacientes (Tabela 2). Foi atingida resposta hematológica completa em 95% dos pacientes[3,20,21].

Fase acelerada: foram admitidos 235 pacientes com doença em fase acelerada. Os primeiros 77 pacientes iniciaram tratamento com 400 mg, o protocolo foi emendado subsequentemente para permitir a administração de doses mais elevadas e os 158 pacientes remanescentes iniciaram com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, relatada como resposta hematológica completa, sem evidência de leucemia (isto é, clareamento de blastos da medula e do sangue, mas sem recuperação total do sangue periférico como nas respostas completas), ou retorno à fase crônica da LMC. Foi atingida uma resposta hematológica confirmada em 71,5% dos pacientes (Tabela 3). Importante referir que, 27,7% dos pacientes também atingiram resposta citogenética Maior, a qual foi completa em 20,4% dos pacientes. Para os pacientes tratados com 600 mg, a estimativa atual para as medianas de sobrevida livre de progressão de doença e de sobrevida global foi de 22,9 e 42,5 meses, respectivamente. Em uma análise multivariada, a dose de 600 mg foi associada com a melhora do tempo para a progressão de doença, independente da contagem de plaquetas, blastos sanguíneos e hemoglobina ≥ 10g/L[2,20,22].

Crise blástica mieloide: foram admitidos 260 pacientes com crise blástica mieloide. Noventa e cinco pacientes (37%) haviam recebido quimioterapia prévia para tratamento de fase acelerada ou de crise blástica ("pacientes pré-tratados") enquanto que 165 (63%) não haviam recebido quimioterapia prévia ("pacientes não tratados"). Os primeiros 37 pacientes iniciaram o tratamento com a dose de 400 mg, o protocolo foi emendado subsequentemente para permitir a administração de doses mais elevadas e os 223 pacientes remanescentes iniciaram o tratamento com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica relatada como uma resposta hematológica completa, sem evidência de leucemia, ou retorno à fase crônica da LMC utilizando os mesmos critérios usados para o estudo em fase acelerada. Neste estudo, 31% dos pacientes atingiram resposta hematológica (36% em pacientes não tratados previamente e 22% tratados previamente). A taxa de resposta também foi mais elevada nos pacientes tratados com 600 mg (33%), quando comparados aos pacientes tratados com 400 mg (16%, p = 0,0220). A estimativa atual de sobrevida mediana dos pacientes não tratados e dos tratados previamente foi de 7,7 e 4,7 meses, respectivamente[1,20,11].

Tabela 3. Resposta em LMC

	Estudo 0110 Dados de 37 meses	Estudo 0109 Dados de 40,5 meses	Estudo 0102 Dados de 38 meses
	Fase crônica, Falha ao IFN	Fase acelerada	Crise blástica mieloide
	(n = 532)	(n = 235)	(n = 260)
	% de pacientes ($IC_{95\%}$)		
Resposta hematológica[1]	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)

Resposta hematológica completa (RHC)	95%	42%	8%
Sem evidência de leucemia (SEL)	Não aplicável	12%	5%
Retorno à fase crônica (RFC)	Não aplicável	17%	18%
Resposta citogenética Maior[2]	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Completa	53%	20%	7%
Parcial	12%	7%	8%

[1]Critérios de resposta hematológica (todas as respostas devem ser confirmadas após 4 semanas):

RHC: estudo 0110 [leucócitos < 10 x 10^9/L, plaquetas < 450 x 10^9/L, mielócito + metamielócito < 5% no sangue, ausência de blastos e promielócitos no sangue, basófilos < 20%, ausência de comprometimento extramedular] e nos estudos 0102 e 0109 [CAN ≥ 1,5 x 10^9/L, plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, ausência de blastos no sangue, blastos na medula óssea < 5% e ausência de doença extramedular].

SEL: mesmos critérios utilizados para a RHC, mas CAN ≥ 1 x 10^9/L e plaquetas ≥ 20 x 10^9/L (somente 0102 e 0109).

RFC: < 15% blastos na medula óssea e sangue periférico, < 30% blastos + promielócitos na medula óssea e no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, ausência de doença extramedular exceto no baço e no fígado (somente 0102 e 0109).

[2]Critérios de resposta citogenética:

Uma resposta citogenética Maior combina ambas as respostas citogenéticas completas e parciais: completas (0% metáfases Ph^+) e parciais (1-35%).

Pacientes pediátricos[29,30]: um total de 51 pacientes pediátricos com LMC recém diagnosticada e não previamente tratada em fase crônica participaram do estudo clínico de fase II, aberto, multicêntrico de braço único e foram tratados com mesilato de imatinibe 340 mg/m^2/dia. O tratamento com mesilato de imatinibe levou a uma resposta rápida em pacientes pediátricos com LMC recém diagnosticada com RHC de 78% após 8 semanas de terapia e uma resposta citogenética completa (RCC) de 65%, (comparável aos resultados em adultos) após 3 a 10 meses de tratamento.

Um total de 31 pacientes pediátricos, intensamente tratados previamente, (45% com TMO prévio e 68% recebendo múltiplos agentes quimioterápicos previamente) com LMC em fase crônica (n = 15) ou em crise blástica ou leucêmia linfoblástica aguda Ph^+ LLA (n = 16) participaram de um estudo clínico fase I de escalonamento de dose. Os pacientes foram tratados com mesilato de imatinibe com doses variando de 260 mg/m^2/dia, e 570 mg/m^2/dia. Dentre os 13 pacientes com LMC e dados de citogenética disponíveis, 7 (54%) e 4 (31%) alcançaram resposta citogenética completa e parcial, respectivamente, com taxa de RCM de 85%[32].

Estudos Clínicos em LLA Ph^+[23,33-37]

Um total de 851 pacientes com LLA Ph^+ recentemente diagnosticada ou com doença recidivada/refratária foram incluídos em 11 estudos clínicos, dos quais dez foram estudos não controlados e um estudo foi randomizado. Dos 851 pacientes,

93 eram pacientes pediátricos (incluindo 4 pacientes com mais de 18 e menos de 22 anos de idade) tratados em um estudo de fase III, aberto, multicêntrico e não randomizado[33].

LLA Ph$^+$ pacientes adultos recentemente diagnosticada

Em um estudo controlado (ADE10) de mesilato de imatinibe versus quimioterapia de indução em 55 pacientes recentemente diagnosticados com idade de 55 anos ou mais, mesilato de imatinibe foi usado como agente único e induziu uma taxa significantemente maior de resposta hematológica completa do que de quimioterapia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Quando a terapia de resgate com mesilato de imatinibe foi administrada em pacientes que não responderam ou que tiveram resposta pobre à quimioterapia, 9 (81,8%) de 11 pacientes atingiram uma resposta hematológica completa. Este efeito clínico foi associado com uma redução em transcritos BCR-ABL maior nos pacientes tratados com mesilato de imatinibe do que no braço de quimioterapia após 2 semanas de terapia (p = 0,02). Todos os pacientes receberam mesilato de imatinibe e quimioterapia de consolidação após indução e os níveis de transcritos BCR-ABL foram idênticos nos dois braços nas 8 semanas. Como esperado com base no desenho do estudo, nenhuma diferença foi observada na duração da remissão, sobrevida livre de doença ou sobrevida global, embora pacientes com resposta molecular completa e que permaneceram com doença residual mínima tiveram um resultado melhor em termos de duração da remissão (p = 0,01) e sobrevida livre de doença (p = 0,02).

Os resultados observados em uma população de 211 pacientes com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada em quatro estudos clínicos não controlados (AAU02, ADE04, AJP01 e AUS01) são consistentes com os resultados descritos acima, conforme demonstrado na Tabela 4. O mesilato de imatinibe, em combinação com quimioterapia de indução, resultou em uma taxa de resposta hematológica completa de 93% (147 de 158 pacientes avaliáveis) e em uma taxa de resposta citogenética Maior de 90% (19 de 21 pacientes avaliáveis). A taxa de resposta molecular completa foi 48% (49 de 102 pacientes avaliáveis).

Similarmente, em dois estudos clínicos não controlados (AFR09 e AIT04) nos quais 49 pacientes com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada com idade de 55 anos ou mais receberam mesilato de imatinibe combinado com esteroides com ou sem quimioterapia, houve uma taxa de resposta hematológica completa de 89% nessa população e uma taxa de resposta molecular completa de 26% em 39 pacientes avaliáveis. A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) excederam um ano e foram superiores ao controle histórico (SLD p < 0,001; SG p < 0,01) em três estudos (AJP01, AUS01 e AFR09).

Tabela 4. Efeito de mesilato de imatinibe (MI) em pacientes adultos com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada

Estudo	**AAU02**	**ADE04**	**AJP01**	**AUS01**	**AFR09**	**AIT04**	**ADE10§**	
	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt /esteroides	MI e esteroides	MI	Qt
		Coorte 2						
N (avaliável para Qt)	12	45	80	21	29	18	27	26

RHC (%)	58	95	96	95	72	100	96	50*
IC 95%	28 - 85	85 - 99	89 - 99	76 - 100	53 - 87	82 - 100	81 - 100	30 – 70
Controles históricos de RHC [Qt]			51 (p < 0,0001)	61 – 94 (p < 0,01)	29 (p = 0,003)			
N (geral)	24	47	80	20	30	19	28	27
1 ano de SLD (%)	ND	ND	61 ± 6	87	60	-	54	
média de SLD (m)	-	-	-	-	-	15	-	
1 ano de SG (%)	61 ± 13[&]	ND	76 ± 5	-	68	-	54	
2 ano de SG (%)	-	ND	-	75**	-	-	-	
média de SG (m)	-	-	-	-	-	20	-	

RHC = resposta hematológica completa

MI: mesilato de imatinibe

Qt = quimioterapia

m = meses

ND = não disponível

* p < 0,01

[§] após indução

** nos 20 primeiros pacientes recentemente diagnosticados e recidivados/refratários

[&] em todos pacientes, incluindo recentemente diagnosticados, pacientes recidivados e com LMC em crise blástica.

LLA Ph$^+$ pacientes pediátricos[33-37]: No estudo I2301, um total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens (incluindo 4 pacientes com mais de 18 e menos de 22 anos de idade) com LLA Ph$^+$ foram incluídos no estudo de fase III, aberto, multicêntrico, em coortes sequenciais (coorte 1 a 5) e não randomizado, e foram tratados com mesilato de imatinibe (340 mg/m^2/dia) em combinação com quimioterapia intensiva após terapia de indução. O mesilato de imatinibe foi administrado intermitentemente nos grupos de 1 a 5, com aumento da duração e diferença no tempo de início do tratamento com mesilato de imatinibe de grupo para grupo; grupo 1 recebeu a intensidade mais baixa e grupo 5 recebeu

a intensidade mais alto de mesilato de imatinibe (duração mais longa em dias com uso contínuo diário de mesilato de imatinibe durante o primeiro curso do tratamento quimioterápico). Exposição diária contínua a mesilato de imatinibe, iniciada precocemente no curso do tratamento, em combinação com quimioterapia nos pacientes do grupo 5 (n=50) melhorou a sobrevida livre de eventos (SLE) de 4 anos comparado aos controles históricos (n=120), que receberam quimioterapia padrão sem mesilato de imatinibe (69,9% vs. 31,6%, respectivamente). A sobrevida global estimada de 4 anos nos pacientes do grupo 5 foi 83,6% comparado a 44,8% nos controles históricos.

Estudos Clínicos em GIST metastático ou inoperável[24,25]

Foram conduzidos dois estudos de Fase III internacionais, randomizados e abertos (SWOG, EORTC) em pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou inoperáveis. O desenho destes dois estudos foi similar permitindo uma análise combinada pré-definida de segurança e eficácia. Um total de 1.640 pacientes foram recrutados nos dois estudos e randomizados 1:1 para receber 400 mg ou 800 mg oralmente uma vez ao dia continuadamente até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes no grupo de tratamento de 400 mg uma vez ao dia que tiveram progressão de doença foram permitidos migrar para receber o tratamento do grupo de 800 mg uma vez ao dia. Os estudos foram desenhados para comparar as taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre os grupos de dose. A idade mediana dos pacientes admitidos foi 60 anos (faixa entre 17 a 94 anos, idade 25 a 75 anos percentil 50 a 69). Homens compreenderam 58% dos pacientes admitidos. Todos os pacientes tiveram um diagnóstico patológico de GIST metastático ou inoperável CD117 positivo.

O objetivo primário dos dois estudos foi avaliar sobrevida livre de progressão (SLP), com um objetivo secundário de sobrevida global, (SG) em um estudo (EORTC) e sobrevida global com um objetivo secundário de SLP no outro estudo (SWOG). Foi conduzida uma análise planejada de ambas SG e SLP do conjunto de dados combinado destes dois estudos. Os resultados desta análise combinada são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Sobrevida global, Sobrevida livre de progressão e Taxas de resposta tumoral nos estudos clínicos de Fase III de GIST

	mesilato de imatinibe 400 mg	mesilato de imatinibe 800 mg	Total
	N=818	N=822	N=1.640
Sobrevida livre de progressão (meses)			
(mediana 50%)	18,9	23,2	21,0
(IC de 95%)	[17,4 – 21,2]	[20,8 – 24,9]	[19,4 – 22,5]
Sobrevida global (meses)	49,0	48,7	48,8

[IC de 95%]	[45,3 – 60,0]	[45,3 – 51,6]	[46,3 – 51,6]
Melhor resposta global tumoral			
Resposta completa (RC)	43 (5,3%)	41 (5,0%)	84 (5,1%)
Resposta parcial (RP)	377 (46,1%)	402 (48,9%)	779 (47,5%)
Não confirmada (NC)*	235 (28,7%)	224 (27,3%)	459 (28,0%)
Progressão da doença	103 (12,6%)	78 (9,5%)	181 (11,0%)
Indisponível	60 (7,3%)	77 (9,4%)	137 (8,4%)

* NC inclui pacientes com resposta não confirmadas, sem mudança e ausência de progressão de doença.

A mediana de acompanhamento para os estudos combinados foi de 37,5 meses (25 a 75 percentil 19 a 46 meses). Houve uma melhora estatisticamente significante na SLP no grupo de tratamento de 800 mg (23,2 meses [IC de 95%; 20,8 a 24,9]) comparada com o grupo de tratamento de 400 mg (18,9 meses [IC de 95%; 17,4 a 21,2]) (p = 0,03). Entretanto, não foram observadas diferenças na sobrevida global entre os grupos de tratamento (p = 0,98). A SLP global estimada para todos os 1.640 pacientes nestes estudos de Fase III foi de 21 meses [IC de 95%; 19,4 a 22,5] e a SG estimada de 48,8 meses [IC de 95%; 46,3 a 51,6]. 5,1% dos pacientes atingiram uma resposta completa confirmada e 47,5% atingiram uma resposta parcial. O tratamento em qualquer uma das doses foi geralmente bem tolerado e no geral 5,4% dos pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidade.

Pacientes que, após progressão da doença, migraram do grupo de tratamento 400 mg/dia para o grupo de tratamento de 800 mg/dia (n = 347) tiveram uma mediana de 3,4 meses e exposição média de 7,7 meses ao mesilato de imatinibe após migração. A sobrevida global de pacientes após migração foi de 14,3 meses [IC de 95%; 12,2 a 16,7] e 19,3% destes pacientes ainda estão vivos aos 48 meses.

Foi conduzido um estudo multinacional, randomizado, aberto, de fase II em pacientes com tumor estromal gastrintestinal (GIST) metastático ou inoperável. Neste estudo foram incluídos 147 pacientes, os quais foram randomizados para tratamento com 400 mg ou 600 mg por via oral uma vez ao dia, por até 36 meses. Estes pacientes tinham entre 18 e 83 anos e apresentavam diagnóstico patológico de GIST c-Kit-positivo, metastático e/ou inoperável.

A evidência primária de eficácia foi estabelecida com base nas taxas de resposta objetiva. Os tumores deviam ser mensuráveis em pelo menos um sítio da doença e a caracterização da resposta baseou-se nos critérios do Southwestern Oncology Group (SWOG).

Em um estudo, 83% dos pacientes atingiram tanto a resposta completa, resposta parcial ou doença estável. Os resultados estão apresentados na Tabela 6.

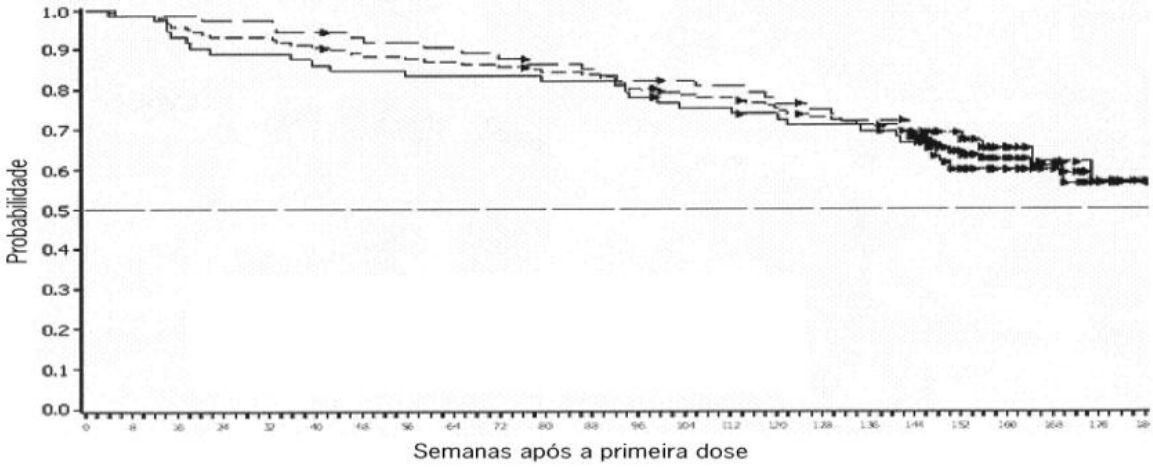
Tabela 6. Melhor resposta tumoral no estudo clínico STIB2222 (GIST)

	Todas as doses (n = 147)

	400 mg n = 73 600 mg n = 74
Melhor resposta	n (%)
Resposta completa	1 (0,7)
Resposta parcial	98 (66,7)
Doença estável	23 (15,6)
Progressão da doença	18 (12,2)
Não avaliável	5 (3,4)
Desconhecida	2 (1,4)

Não foram encontradas diferenças nas taxas de resposta entre os dois grupos de dosagem. Um número significante de pacientes que obteve estabilização da doença no momento da análise interina atingiu uma resposta parcial com o prolongamento do tratamento (mediana de acompanhamento de 31 meses). O tempo mediano para resposta foi de 13 semanas (IC de 95% 12 a 23). O tempo mediano para a falha de tratamento em respondedores foi de 122 semanas (IC de 95% 106 a 147), enquanto que na população geral do estudo foi de 84 semanas (IC de 95% 71 a 109). A mediana de sobrevida global não foi alcançada. A estimativa Kaplan-Meier para sobrevida após 36 meses de acompanhamento é de 68% (Figura 3). Adicionalmente, não há diferença da sobrevida entre pacientes que atingiram a doença estável e pacientes que atingiram a resposta parcial (Figura 4)[25].

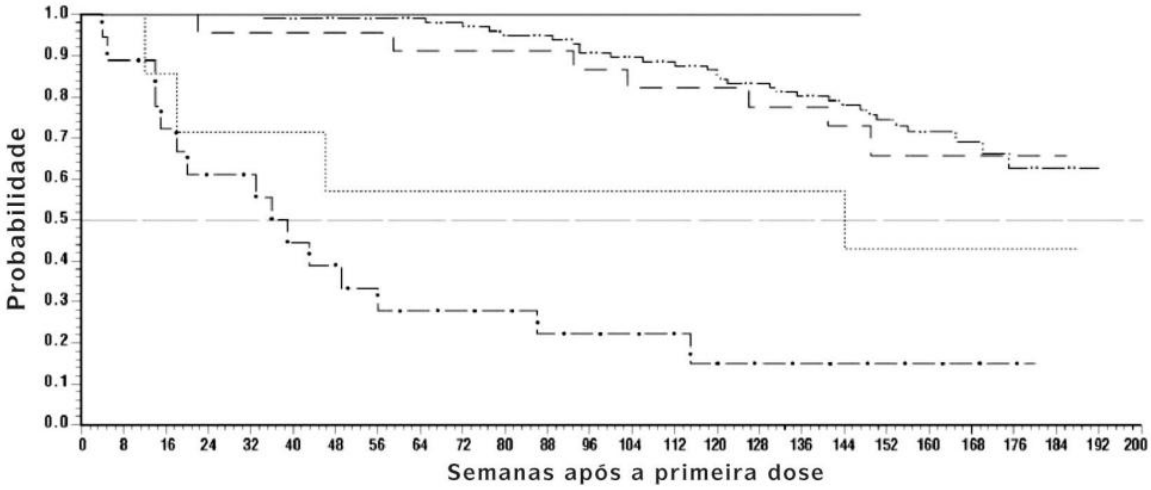
Figura 3: Estimativa Kaplan-Meier de sobrevida global desde o início do estudo por tratamento



		NÚMERO SOB RISCO				IC 95%	
TRATAMENTO	SEMANAS:	0	40	80	DURAÇÃO MEDIANA	LL	UL
400 MG ----------		73	63	60	N/A	150	N/A
600 MG — — — —		74	70	62	N/A	165	N/A
Total - - - - - - - - -		147	133	122	N/A	175	N/A

Hazard ratio: 0,852, teste log rank test p = 0,5537

Figura 4: Estimativa Kaplan-Meier de sobrevida global desde o início do estudo pela melhor resposta.



		Nº SOB RISCO				IC 95%	
MELHOR RESPOSTA	SEMANAS	0	40	80	DURAÇÃO MEDIANA	LL	UL
CR ————		1	1	1	N/A	N/A	N/A
PR —··—··—		98	97	92	N/A	N/A	N/A
SD —— ——		23	22	20	N/A	149	N/A
PD —·—·—·—		18	8	5	38 Semanas	18	56
UNK ----------		7	5	4	144 Semanas	18	N/A

Estudos Clínicos de Adjuvância em GIST[26,31]

Em adjuvância, mesilato de imatinibe foi investigado em um estudo clínico de Fase III controlado por placebo, de longa duração, duplo-cego, multicêntrico (Z9001) envolvendo 713 pacientes. A idade destes pacientes variou de 18 a 91 anos. Pacientes incluídos tiveram um diagnóstico histológico de GIST primário expressando proteína KIT por imuno-histoquímica e um tamanho de tumor $\geq$ 3 cm de dimensão no máximo, com ressecção macroscópica completa de GIST primário dentro de 14 a 70 dias antes do registro no estudo. Após ressecção de GIST primário, pacientes foram randomizados para um dos dois braços: mesilato de imatinibe com 400 mg/dia ou placebo por um ano.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevida livre de recorrência (SLR) definida como o tempo da data de randomização até a data de recorrência ou morte por qualquer causa.

O mesilato de imatinibe prolongou significativamente a SLR estando 75% dos pacientes livres de recorrência aos 38 meses no grupo de mesilato de imatinibe vs. 20 meses no grupo placebo (ICs de 95%; [30 não estimáveis]; [14 não estimáveis], respectivamente); (hazard ratio = 0,398 [0,259 a 0,610], p < 0,0001). Em um ano a SLR global foi significativamente melhor para mesilato de imatinibe (97,7%) vs. placebo (82,3%), (p < 0,0001) reduzindo, portanto, o risco de recorrência em aproximadamente 89% quando comparado com placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049 a 0,264]).

Um segundo estudo clínico aberto de fase III (SSG XVIII/AIO) comparou tratamento por 12 meses com mesilato de imatinibe versus tratamento por 36 meses em pacientes após ressecção cirúrgica de GIST e um dos seguintes: tumor com diâmetro > 5 cm e contagem mitótica >5/50 campos de grande aumento (CGA); ou diâmetro do tumor > 10 cm e qualquer contagem mitótica ou tumor de qualquer tamanho com contagem mitótica > 10/50 CGA ou tumores rompidos dentro da

cavidade peritoneal. Houve um total de 397 pacientes consentidos e randomizados no estudo (199 pacientes no braço de 12 meses e 198 pacientes no braço de 36 meses), a idade mediana foi de 61 anos (intervalo de 22 a 84 anos). O tempo mediano de acompanhamento foi 54 meses (da data de randomização até a data de corte), com um total de 83 meses entre o primeiro paciente randomizado e a data de corte.

O objetivo primário do estudo foi a SLR definida como o tempo da data de randomização até a data de recorrência ou morte por qualquer causa.

O tratamento com mesilato de imatinibe por trinta e seis (36) meses prolongou significativamente a SLR comparado ao tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses (com hazard ratio global = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001 e um hazard ratio de 0,42 [0,28, 0,61] além do mês 12) (Tabela 7, Figura 5). Houve 84 (42%) e 50 (25%) de eventos totais de SLR para os braços de tratamento por 12 meses e por 36 meses, respectivamente.

Adicionalmente, o tratamento com mesilato de imatinibe por trinta e seis (36) meses prolongou significativamente a sobrevida global (SG) comparado ao tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses (hazard ratio = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (Tabela 7, Figura 6). O número total de mortes foi 25 para o braço do tratamento por 12 meses e 12 para o braço de tratamento por 36 meses.

Tabela 7. Tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses e 36 meses (Estudo SSGXVIII/AIO)

	Braço do tratamento por 12 meses	**Braço do tratamento por 36 meses**
SLR	**%(IC)**	**%(IC)**
12 mes.	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mes.	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94)
36 mes.	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mes.	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mes.	47,9 (39.0-56.3)	65,6 (56,1-73,4)
Sobrevida		
36 mes.	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mes.	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mes.	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Figura 5. Estimativa Kaplan-Meier para objetivo primário de SLR (população ITT)

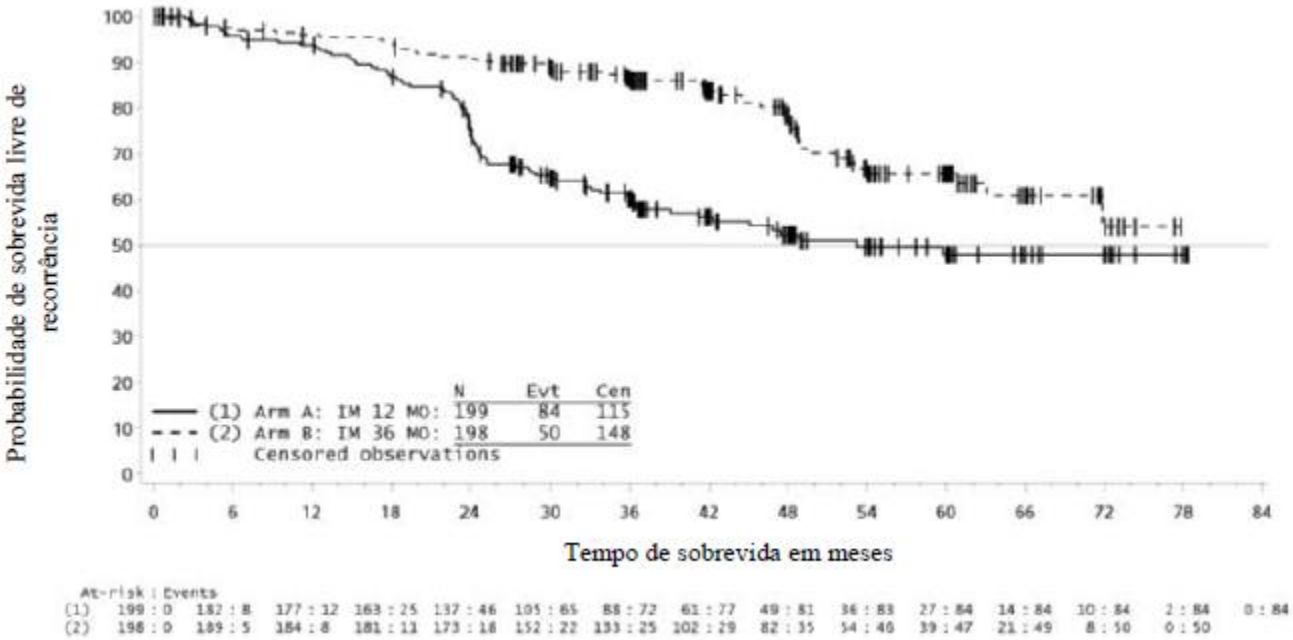
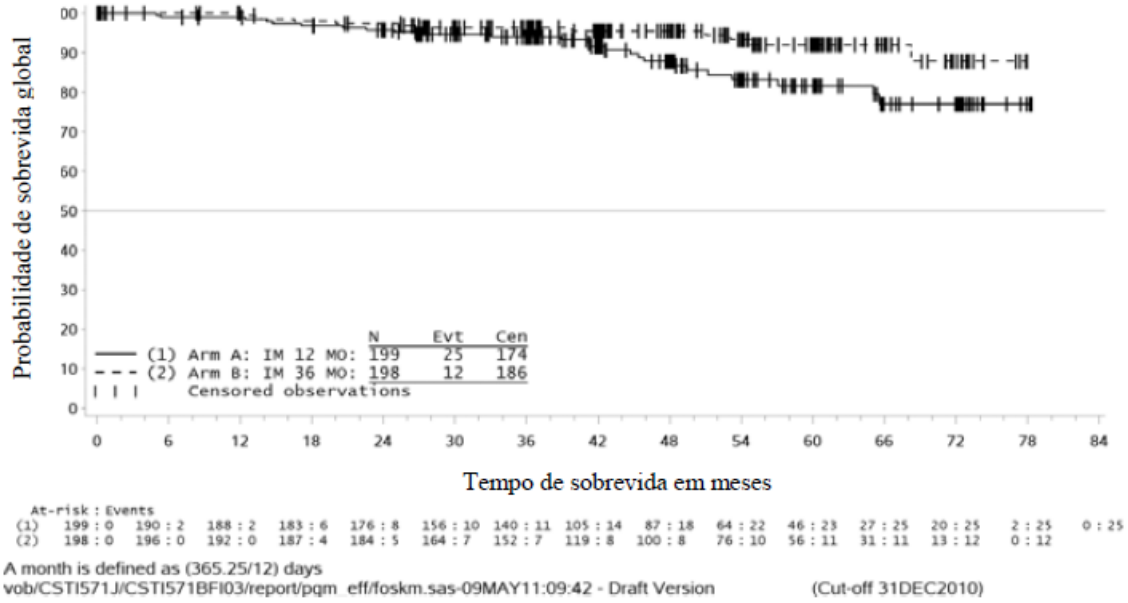


Figura 6. Estimativa Kaplan-Meier para sobrevida global (população ITT)



Estudos clínicos em insuficiência hepática

Em um estudo de pacientes com graus variados de insuficiência hepática (leve, moderada e grave -vide Tabela 8 abaixo, para classificação da função hepática), a exposição média ao imatinibe (AUC normalizada por dose) não aumentou comparada aos pacientes com função hepática normal. Neste estudo, 500 mg ao dia foi usado com segurança em pacientes

com insuficiência hepática leve e 300 mg ao dia foi usado em outros pacientes. Embora tenha-se utilizado somente a dose de 300 mg ao dia em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, a análise farmacocinética projeta que 400 mg pode ser usado com segurança[27] (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

Tabela 8: Classificação da função hepática

Insuficiência hepática	Testes de função hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSN SGOT: > LSN (pode ser normal ou < LSN se bilirrubina total for > LSN)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5-3,0 LSN SGOT: qualquer
Grave	Bilirrubina total: > 3-10 LSN SGOT: qualquer

LSN = limite superior da normalidade para a instituição

SGOT = transferase oxaloacética glutâmica sérica

Estudos clínicos em insuficiência renal

Em um estudo de pacientes com graus variáveis de disfunção renal (leve, moderada e grave – vide Tabela 9 abaixo para classificação da função renal), a exposição significativa a imatinibe (dose normalizada pela área sob a curva -AUC) aumentou 1,5 a 2,0 vezes comparada a pacientes com função renal normal, os quais apresentaram um nível elevado de glicoproteína-alfa ácida plasmática, uma proteína na qual o imatinibe se liga fortemente. Nenhuma relação entre a exposição de imatinibe e a gravidade da deficiência renal foi observada. Neste estudo, 800 mg por dia foram usados com segurança em pacientes com disfunção renal leve e 600 mg por dia foram usados em disfunção renal moderada. As doses de 800 mg não foram testadas em pacientes com disfunção renal moderada devido ao número limitado de pacientes admitidos. Da mesma maneira, apenas dois pacientes com disfunção renal grave foram admitidos nas doses baixas (100 mg) e as doses maiores não foram testadas. Nenhum dos pacientes em hemodiálise foi admitido neste estudo. Dados de literatura mostraram que uma dose diária de 400 mg foi bem tolerada em um paciente em hemodiálise com doença renal em estágio terminal. A farmacocinética de exposição plasmática neste paciente caiu dentro da faixa de valores de imatinibe e seus metabólitos CGP74588 observados em pacientes com função renal normal. A diálise não mostrou intervir na cinética plasmática do imatinibe. Como a excreção renal representa a menor via de eliminação do imatinibe, pacientes com insuficiência renal grave e em diálise poderiam receber tratamento de dose inicial de 400 mg. Entretanto, recomenda-se cautela com estes pacientes. A dose pode ser reduzida se houver intolerância, ou aumentada em caso de falta de eficácia[28] (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**" e "**Características farmacológicas**").

Tabela 9. Classificação da função renal

Disfunção renal	Testes de função renal
Leve	CCr = 40-59 mL/min
Moderada	CCr = 20-39 mL/min
Grave	CCr = < 20 mL/min

CCr = clearance (depuração) de creatinina

Referências Bibliográficas

1. Protocol 0102, A Phase II open-label study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Feb 01, Part IV, Volume 5, Page No.064.
2. Protocol 0109, A Phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI 571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive leukemia including acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and accelerated phase chronic myeloic leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Feb 01, Part IV, Volume 13, Page No.124.
3. Protocol 0110, A Phase II study to determine the efficacy and safety of STI571 in patients with chronic myeloid leukemia who are refractory to or intolerant of interferon-alpha. Novatis Pharma AG. Basel, Switzerland. 02 Feb 01, Part IV, Volume 23, Page No.276.
4. A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). Study No. CSTI571 0106. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 May 02, Part IV[1], Volume 1, Page No.111.
5. Study CSTI571 0106 Amendment 3, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Jan 02.
6. Clinical Overview to update GLIVEC/Gleevec labeling for the treatment of chronic myeloid leukaemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 06.
7. Study No. CSTI571 0106 A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase - Data update (cut-off 31-Jan-08): 84-month data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 20 Jun 08.
8. Study No. CSTI571 0106, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jul-03): 30-months data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Dec 03, Module 5, Volume 6, Section 5.3.5.1, Page No.1.
9. [Study No. CSTI571 0106] A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jan-06): 60-month data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Jul 06.
10. Study No. CSTI571 0106, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine

(Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase-Quantitative PCR analysis of Minimal Residual Disease (cut-off 31-Jul-03). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 27 Jul 04, Module 5, Volume 8, Section 5.3.5.1, Page No.7236.

11. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0102: A Phase II open-label study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Dec 02.
12. [Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, et al. (1997)] CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. Blood 90:4947-52.
13. Clinical Overview –GLIVEC® in the treatment of life threatening diseases known to be associated with one or more imatinibsensitive tyrosine kinases -Systemic Mastocytosis (SM) without the D816V c-Kit mutation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Feb 06.
14. Clinical Overview -GLIVEC® in the treatment of life threatening diseases known to be associated with one or more imatinibsensitive tyrosine kinases -Myelodisplastic / Myeloproliferative Diseases associated with PDGFR gene re-arrangement. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 05.
15. [Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, et al. (2003)] Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. Blood; 101(9):3391-7.
16. [Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al (2006)] Survival advantage from imatinib compared to the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic phase CML: historical comparison between two phase III trials. Blood; 108(5):1478-84.
17. Addendum -Study No. CSTI571 0106 A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jan-08): 84-month data, Additional analysis for BPI update. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 24 Nov 08.
18. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0106: A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+chronic myelogeneous leukemia in chronic phase-Evaluation of the efficacy and safety of dose increase of STI571 up to 800 mg daily (data cut-off 31-Jul-04). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 25 Nov 04, Module 5, Volume 10, Section 5.3.5.1, Page No.8207.
19. A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): A quality of life report. Study No. CSTI571 0106. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 Jun 02, Part IV[1], Volume 14, Page No. 385.
20. Integrated summary of efficacy (studies 03001, 102, 109 110). Update (data cut-off 31 Jul 01). Novartis Pharma AG. Basle, Switzerland. 29 Apr 02, Part IV[1], Volume 15, Page No. 271.
21. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0110: A Phase II study to determine the efficacy and safety of STI571 in patients with chronic myeloid leukemia who are refractory to or intolerant of interferon-alpha. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 13 Dec 02.
22. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0109: A phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects

of STI571 in adults patients with Philadelphia chromosome positive leukemia including acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and accelerated phase chronic myeloid leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Dec 02.

23. Clinical Overview -GLIVEC® in the treatment of Ph+ acute lymphoblastic leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 Nov 05.
24. Study CSTI571B2222 "Open, Randomized, Phase II Study of STI571 in Patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal Stromal Tumors Expressing c-kit". Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Sep 01, Part IV, Volume 1, Page No.085.
25. Clinical Study Report Study No. CSTI571 B2222: An Open, randomized, phase II study of GLIVEC in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit. Novartis. 01 Sep 04, Module 5, Volume 12, Section 5.3.5.1, Page No.8493.
26. Clinical Overview to update Glivec/Gleevec labeling for adjuvant GIST indication. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 May 08.
27. A Phase I pharmacokinetic study of STI571 in patients with advanced malignancies and varying levels of liver dysfunction. NCI study number 5331. 29 October 2004, Module 5, Volume 2, Section 5.3.3.2, Page No.1.
28. Clinical Overview for Clinical Pharmacology update of the labelling for patients with renal impairment. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 Jul 06.
29. A Phase I, dose-finding study to determine the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles and to evaluate for anti-leukemic effects of STI571A in pediatric patients with Ph+ Leukemia. Study No. CSTI571A0103. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jun 02.
30. Clinical Overview for Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ Chronic Myeloid Leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 09 Mar 06.
31. Addendum – Study No. SSG XVIII/AIO/STI 571BFI03 Short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk for recurrence: A randomized Phase III Study -Data update (cut-off 31-Dec-10): 54-month data (median time). Novartis. 24 Jun 11.
32. 2.5 Clinical Overview – Rationale for changes to Basic Prescribing Information / Product Information – 5 year review. Novartis. 23 May 11.
33. Study CSTI571I2301. A Children's Oncology Group pilot study for the treatment of very high risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Novartis. Switzerland. 9 Jan 12.
34. Study CSTI571AIT07. An open-label, randomized phase II/III-study to compare the safety and efficacy of imatinib with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Novartis. Switzerland. 31 Oct 11.
35. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. Novartis. Switzerland. Apr 12.
36. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Pediatric Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Novartis. Switzerland. Apr 12.
37. Schultz K, Bowman P, Aledo A, et al (2009) Improved Early Event-Free Survival with Imatinib in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol; 27:5175-

5181.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da tirosinoquinase BCR-ABL (**código ATC:** L01EA01).

Mecanismo de ação

O imatinibe é uma pequena molécula inibidora da proteína tirosinoquinase que inibe fortemente a atividade da tirosinoquinase (TK) BCR-ABL, bem como em diversos receptores TKs: KIT, o receptor do fator de célula tronco (SCF), codificado pelo protooncogene KIT, os receptores do domínio de discoidina (DDR1 e DDR2), o receptor do fator estimulante de colônia (CSF-1R) e os receptores alfa e beta do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). O imatinibe também pode inibir eventos celulares mediados pela ativação desses receptores quinases.

Farmacodinâmica

O imatinibe inibe fortemente o ponto de quebra da região Abelson (BCR-ABL) da proteína tirosinoquinase, seja *in vitro*, em nível celular ou *in vivo*. O composto inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose em linhagens celulares BCR-ABL positivas bem como em células leucêmicas novas de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia (Ph) positivo e leucemia linfoblástica aguda (LLA). Em ensaios de transformação de colônias celulares utilizando amostras ex vivo de sangue periférico e medula óssea, o imatinibe induz a inibição seletiva de colônias BCR-ABL positivas de pacientes com LMC.

In vivo, o composto demonstra atividade antitumoral como agente único em modelos animais utilizando células tumorais BCR-ABL positivas.

Adicionalmente, o imatinibe é um inibidor potente dos receptores da tirosinoquinase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), o KIT, e inibe os eventos celulares mediados pelos PDGF e SCF. *In vitro*, o imatinibe inibe a proliferação e induz a apoptose das células tumorais do estroma gastrintestinal (GIST), as quais expressam uma mutação de ativação do KIT. O imatinibe inibe a sinalização e a proliferação de células guiadas pelo PDGFR desregulado, KIT e pela atividade da ABL quinase.

Farmacocinética

A farmacocinética do mesilato de imatinibe foi avaliada ao longo de um intervalo posológico de 25 a 1.000 mg. Os perfis farmacocinéticos plasmáticos foram analisados no dia 1 e no dia 7 ou 28, quando as concentrações plasmáticas atingiram o estado de equilíbrio.

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta média para o imatinibe é 98%. O coeficiente de variação para a AUC (área sob a curva) plasmática do imatinibe está no intervalo de 40-60% após uma dose oral. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a taxa de absorção do imatinibe foi minimamente reduzida (redução de 11% na $C_{máx}$ e prolongamento do $t_{máx}$ em 1,5 h), com uma pequena redução na AUC (7,4%) quando comparada com as condições de jejum.

- Distribuição

Em concentrações de imatinibe clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 95% com base em experimentos *in vitro*, principalmente à albumina e à alfa-glicoproteína ácida, com uma baixa ligação às lipoproteínas.

- Biotransformação/metabolismo

O principal metabólito circulante em humanos é o derivado piperazínico N-desmetilado (CGP71588), o qual apresenta *in vitro* uma potência similar ao do composto original. A AUC (área sob a curva) plasmática para este metabólito foi de somente 16% da AUC do imatinibe. A ligação da proteína plasmática do metabólito N-desmetilado é similar àquela do composto original.

- Eliminação

Com base na recuperação do(s) composto(s) após uma dose oral de imatinibe marcado com ^{14}C, aproximadamente 81% da dose foi eliminada pelas fezes (68% da dose) e pela urina (13% da dose), no período de 7 dias. O imatinibe inalterado respondeu por 25% da dose (5% na urina, 20% nas fezes), sendo o restante metabólitos.

A meia-vida de eliminação aparente média estimada a partir do estudo PK de dose única foi de 13,5 horas. A meia-vida de todos os componentes marcados com ^{14}C no plasma foi de 41-72 horas.

- Farmacocinética plasmática

Após a administração oral em voluntários sadios, o $t_{1/2}$ foi de aproximadamente 18 h, sugerindo que uma dose diária é adequada. O aumento na AUC (área sob a curva) média com o aumento da dose foi linear e proporcional à dose no intervalo de 25-1.000 mg de imatinibe, após administração oral. Não houve alteração da cinética do imatinibe com a administração repetida e o acúmulo foi de 1,5-2,5 vezes, no estado de equilíbrio, quando administrado uma vez por dia.

- Farmacocinética em populações

Com base na análise da farmacocinética em populações, houve um pequeno efeito da idade sobre o volume de distribuição (aumento de 12% em pacientes com idade > 65 anos). É improvável que esta mudança seja clinicamente significativa. O efeito do peso corporal não *clearance* (depuração) do imatinibe é tal que, para um paciente pesando 50 kg, espera-se que o *clearance* (depuração) médio seja de 8,5 L/h, enquanto que para um paciente pesando 100 kg o *clearance* (depuração) irá aumentar para 11,8 L/h. Estas alterações não são consideradas suficientes para justificar um ajuste da dose com base no peso corporal. Não há diferenças entre homens e mulheres com relação à cinética de imatinibe.

A análise farmacocinética da população de pacientes do estudo de fase III (LMC recentemente diagnosticada) demonstrou que o efeito de covariante e medicação concomitante tanto no *clearance* (depuração) quanto no volume de distribuição, parecem ser menores e não suficientemente pronunciado para justificar ajuste de dose.

- Farmacocinética em pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Como em pacientes adultos, o imatinibe foi rapidamente absorvido após administração oral em pacientes pediátricos tanto nos estudos de fase I quanto de fase II. Doses de 260 e 340 mg/m^2 em crianças alcançaram a mesma exposição, respectivamente, às doses de 400 mg e 600 mg em pacientes adultos. A comparação de $AUC_{(0-24)}$ no Dia 8 e no Dia 1 no nível de dose de 340 mg/m^2 revelou um acúmulo do medicamento de 1,7 vezes após repetições das doses únicas diárias.

Com base na análise farmacocinética de uma amostragem populacional em pacientes pediátricos com desordens hematológicas (LMC, LLA Ph^+, ou outras desordens hematológicas tratadas com imatinibe), a eliminação ("*cleareance*") de imatinibe aumenta com o aumento da área da superfície corporal. Após corrigir para o efeito da área da superfície corporal, outros dados demográficos tais como idade, peso corporal e índice de massa corporal não tiveram efeitos clinicamente significativos na exposição de imatinibe. A análise confirmou que a exposição de imatinibe em pacientes pediátricos recebendo 260 mg/m^2 uma vez ao dia (não excedendo 400 mg uma vez ao dia) ou 340 mg/m^2 uma vez ao dia (não excedendo 600 mg uma vez ao dia) foram similares àquela em pacientes adultos que receberam imatinibe 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia.

- Insuficiência funcional orgânica

O imatinibe e os seus metabólitos não são excretados através dos rins numa extensão significativa. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada parecem apresentar uma exposição plasmática maior do que em pacientes com função renal normal. O aumento é aproximadamente de 1,5 a 2,0 vezes, correspondente a uma elevação de 1,5 vezes da glicoproteína alfa-ácida plasmática, à qual o imatinibe se liga fortemente. O *clearance* (depuração) do imatinibe é provavelmente similar entre pacientes com insuficiência renal e aqueles com função renal normal, uma vez que a excreção renal representa a menor via de eliminação do imatinibe (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**" e "**Farmacodinâmica**").

Embora os resultados da análise farmacocinética tenham mostrado que há variações consideráveis entre sujeitos, a exposição média ao imatinibe não aumentou em pacientes com graus variados de insuficiência hepática comparados a pacientes com função hepática normal (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Farmacodinâmica e farmacocinética**").

Dados de segurança pré-clínicos

O imatinibe foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, cardiogenicidade e toxicidade juvenil. Os órgãos-alvo associados à ação farmacológica do imatinibe incluem a medula óssea, o sangue periférico, os tecidos linfoides, as gônadas e o trato gastrintestinal. Outros órgãos-alvo incluem o fígado e os rins.

Nenhum órgão alvo novo foi identificado no desenvolvimento do estudo de toxicidade em ratos juvenis (dia 10 ao 70 pós-parto). No estudo de toxicidade juvenil, efeitos transitórios no crescimento e atraso na abertura vaginal e separação prepucial foram observados em aproximadamente 0,3 a 2 vezes na exposição pediátrica média na maior dose recomendada de 340 mg/m^2. Mortalidade, também foi observada em animais juvenis (em torno da fase de desmame) em aproximadamente 2 vezes na exposição pediátrica média na maior dose recomendada de 340 mg/m^2.

Os resultados encontrados em um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos recebendo 15, 30 e 60 mg/kg/dia de imatinibe demonstraram uma redução estatisticamente significativa na longevidade de machos que recebiam 60 mg/kg/dia e de fêmeas que recebiam doses maiores que 30 mg/kg/dia. Exames histopatológicos dos descendentes revelaram cardiomiopatia (em ambos os sexos), nefropatia progressiva crônica (fêmeas) e papiloma de glândula prepucial como causas principais das mortes ou razões para o sacrifício do animal. Os órgãos-alvo com lesões neoplásicas foram rins, bexiga urinária, uretra, glândulas prepucial e clitorial, intestino delgado, glândulas paratireoides, glândulas adrenais e estômago não glandular. Os níveis de efeitos não observados para os vários órgãos-alvo com lesões neoplásicas foram 30 mg/kg/dia para os rins, bexiga urinária, uretra, intestino delgado, glândulas paratireoides, glândulas adrenais e estômago

não glandular e 15 mg/kg/dia para as glândulas prepucial e clitorial.

O papiloma/carcinoma de glândula prepucial/clitorial foi reportado com 30 e 60 mg/kg/dia, representando aproximadamente 0,5 a 4 ou 0,3 a 2,4 vezes a exposição humana diária (baseado na AUC) após uma dose de 400 mg/dia ou 800 mg/dia, respectivamente, e 0,4 a 3,0 vezes a exposição diária em crianças (baseado na AUC) a 340 mg/m^2. O adenoma/carcinoma renal, papiloma de bexiga urinária e uretra, adenocarcinomas do intestino delgado, adenomas das glândulas paratireoides, tumores medulares benignos e malignos das glândulas adrenais e papilomas/carcinomas do estômago não glandular foram observados a uma dose de 60 mg/kg/dia.

A relevância destes achados nos estudos de carcinogenicidade em ratos para humanos não é conhecida. Uma análise dos dados de segurança de estudos clínicos e relatos espontâneos de reações adversas não fornecem evidências de um aumento na incidência geral de malignidades em pacientes tratados com mesilato de imatinibe comparado com a incidência na população em geral.

As lesões não neoplásicas não identificadas na fase inicial dos estudos pré-clínicos foram no sistema cardiovascular, pâncreas, órgãos endócrinos e dentes. As alterações mais importantes incluíram hipertrofia e dilatação cardíaca, desenvolvendo sinais de insuficiência cardíaca em alguns animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando mesilato de imatinibe for administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas. Tome cuidado ao utilizar mesilato de imatinibe com rifampicina ou outros indutores potentes de CYP3A4, cetoconazol ou outros inibidores potentes de CYP3A4, substratos de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina ou pimozida) ou substratos de CYP2C9 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, varfarina e outros derivados cumarínicos) (vide "**Interações medicamentosas**").

Hipotireoidismo

Casos clínicos de hipotireoidismo foram relatados em pacientes submetidos à tireoidectomia e que estão recebendo reposição com levotiroxina durante tratamento com mesilato de imatinibe. Os níveis de Hormônio Estimulante da Tireóide devem ser monitorados nesses pacientes.

Hepatotoxicidade

Em pacientes com insuficiência hepática (leve, moderada e grave) recomenda-se monitoração cuidadosa da contagem sanguínea periférica, além da dosagem das enzimas hepáticas (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

Quando mesilato de imatinibe é combinado com esquemas de quimioterapia de alta dose, tem sido observada toxicidade hepática transitória na forma de elevação de transaminase e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, relatos incomuns de insuficiência hepática aguda têm sido observados. A monitoração da função hepática é recomendada em circunstâncias que o mesilato de imatinibe é combinado com esquemas de quimioterapia também conhecido por serem associados com disfunção hepática (vide "**Reações adversas**").

Retenção de líquidos

Foram relatadas ocorrências de retenção hídrica grave (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascite e edema superficial) em aproximadamente 2,5% dos pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada que tomaram mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se monitoração regular do peso corporal dos pacientes. Um aumento rápido e inesperado do peso deve ser cuidadosamente investigado e, se necessário, devem ser tomados os cuidados de suporte e as medidas terapêuticas apropriadas. Em estudos clínicos, houve um aumento na incidência destes eventos em pacientes idosos e naqueles com história prévia de doença cardíaca.

Pacientes com doença cardíaca ou insuficiência renal

Pacientes com doença cardíaca, fatores de risco para insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorados e qualquer paciente com sinais ou sintomas consistentes de insuficiência cardíaca ou renal deve ser avaliado e tratado.

Hemorragia gastrointestinal

No estudo clínico de Fase III em pacientes com GIST metastático ou inoperável, 211 pacientes (12,9%) relataram hemorragia de Grau 3/4 em qualquer lugar. No estudo clínico de Fase II em pacientes com GIST não ressecável e/ou metastático (estudo B2222), foi relatada hemorragia gastrintestinal em oito pacientes (5,4%) e hemorragias no local do tumor em quatro pacientes (2,7%). As hemorragias tumorais foram intra-abdominais ou intra-hepáticas, dependendo da localização anatômica das lesões tumorais. A localização gastrintestinal de tumores pode ter contribuído para o sangramento gastrintestinal nesta população de pacientes reportada. Além disso, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE), uma causa rara de hemorragia gastrintestinal, foi relatada na experiência pós-comercialização em pacientes com LMC, LLA e outras doenças. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas gastrintestinais no início e durante a terapia com mesilato de imatinibe. Quando necessário, deve-se considerar a descontinuação da terapia com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Síndrome da lise tumoral

Casos de síndrome de lise tumoral (SLT) foram relatados em pacientes tratados com mesilato de imatinibe. Devido à possível ocorrência de SLT, correção de desidratação clinicamente significativa e tratamento de altos níveis de ácido úrico são recomendados antes do início do tratamento com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Reativação da hepatite B

A reativação da hepatite B pode ocorrer em pacientes que são portadores crônicos do vírus após receberem um inibidor da tirosina quinase BCR-ABL (ITQ), tal como o imatinibe. Alguns casos envolvendo medicamentos da classe dos ITQ BCR-ABL resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, acarretando em transplante de fígado ou desfecho fatal (vide "**Reações adversas**").

Os pacientes devem ser testados para infecção da hepatite B antes de iniciar o tratamento com mesilato de imatinibe. Os pacientes atualmente em uso de mesilato de imatinibe devem realizar o teste de valor basal para infecção da hepatite B, a fim de identificar portadores crônicos do vírus. Especialistas em doenças do fígado e no tratamento da hepatite B devem

ser consultados antes do tratamento ser iniciado em pacientes com sorologia positiva para hepatite B (incluindo àqueles com doença ativa) e para pacientes cujo teste foi positivo para infecção da hepatite B durante o tratamento. Portadores do vírus da hepatite B que requerem tratamento com mesilato de imatinibe devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de infecção ativa da hepatite B durante o tratamento e por vários meses após a descontinuação do tratamento.

Exames laboratoriais

Durante a terapia com mesilato de imatinibe, devem ser realizadas regularmente contagens sanguíneas completas. O tratamento de pacientes com LMC com mesilato de imatinibe foi associado à neutropenia ou trombocitopenia. Contudo, a ocorrência destas citopenias é dependente do estágio em que a doença está sendo tratada e são mais frequentes em pacientes com LMC em fase acelerada ou crise blástica, quando comparadas com pacientes com LMC em fase crônica. Como recomendado no item "Posologia e modo de usar", o tratamento com mesilato de imatinibe pode ser interrompido ou a dose pode ser reduzida.

Função hepática

A função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina) deve ser monitorada regularmente nos pacientes que recebem mesilato de imatinibe. Como recomendado nos itens "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas ao medicamento não hematológicas", estas anomalias laboratoriais devem ser controladas com redução da dose de mesilato de imatinibe e/ou interrupção do tratamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Função renal

Não há excreção renal significativa de mesilato de imatinibe e de seus metabólitos. Sabe-se que o *clearance* (depuração) da creatinina diminui com a idade, e a idade não afetou significativamente a cinética do mesilato de imatinibe. Em pacientes com disfunção renal, a exposição plasmática de imatinibe parece ser maior que em pacientes com função renal normal, provavelmente devido ao aumento do nível plasmático de glicoproteína-alfa ácida, uma proteína que se liga ao imatinibe nestes pacientes. Não há nenhuma correlação entre a exposição de imatinibe e o grau de insuficiência renal, o qual é determinado pela medida do *clearance* (depuração) de creatinina (CCr), entre pacientes com insuficiência renal leve (CCr: 40 à 59 mL/min) e grave (CCr: < 20 mL/min). Entretanto, como recomendado no item "Posologia e modo de usar", a dose inicial de mesilato de imatinibe pode ser reduzida se houver intolerância.

O tratamento a longo prazo com mesilato de imatinibe pode estar associado a um declínio clinicamente significativo da função renal. A função renal deve, portanto, ser avaliada antes do início da terapia com mesilato de imatinibe e monitorada de perto durante a terapia, com especial atenção para aqueles pacientes que apresentam fatores de risco para disfunção renal. Se a disfunção renal for observada, a conduta apropriada e o tratamento devem ser iniciados de acordo com as diretrizes de tratamento padrão.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Foram relatados casos de retardamento do crescimento em crianças e pré-adolescentes tomando mesilato de imatinibe. Os efeitos a longo prazo do tratamento prolongado com mesilato de imatinibe no crescimento em crianças é desconhecido. Portanto, é recomendado um monitoramento cauteloso do crescimento de crianças tratadas com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Relatos de acidentes com veículos motorizados com pacientes recebendo mesilato de imatinibe foram recebidos. Embora a maioria destes relatos não sejam suspeitos de terem sido causados por mesilato de imatinibe, os pacientes devem ser alertados que podem ocorrer efeitos indesejáveis como tontura, turvação visual ou sonolência durante o tratamento com mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se cautela para dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo de risco

O mesilato de imatinibe pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida, com base nos resultados de estudos de reprodução animal. Não há estudos clínicos sobre o uso de mesilato de imatinibe em mulheres grávidas. Há relatos de pós-comercialização de abortos espontâneos e anomalias congênitas infantis de mulheres que utilizaram mesilato de imatinibe. Estudos de reprodução em ratos demonstraram que o mesilato de imatinibe induziu teratogenicidade (aumento da incidência de anomalias congênitas) após exposição pré-natal ao mesilato de imatinibe em doses iguais à dose humana máxima recomendada de 800 mg/dia com base na área da superfície corporal.

Este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado ultrapassar o potencial risco para o feto. Se usado durante a gravidez, a paciente deve ser informada sobre o potencial risco ao feto.

O mesilato de imatinibe enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dados

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, as fêmeas grávidas receberam doses orais de mesilato de imatinibe até 100 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese.

Em ratos, o mesilato de imatinibe foi teratogênico a 100 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima humana de 800 mg/dia com base na área de superfície corporal), o número de fetos com encefalocele e exencefalia foi maior do que os valores de controle e estes achados foram associados a ossos cranianos ausentes ou subdesenvolvidos. Menores pesos corporais médios fetais foram associados com ossificação esquelética retardada.

Em coelhos, em doses 1,5 vezes superiores à dose máxima humana de 800 mg/dia com base na superfície corporal, não foram observados efeitos nos parâmetros reprodutivos em relação aos locais de implantação, número de fetos vivos, razão sexual ou peso fetal. Os exames dos fetos não revelaram quaisquer alterações morfológicas relacionadas com o fármaco.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, as ratas grávidas receberam doses orais de mesilato de imatinibe durante a gestação (organogênese) e lactação até 45 mg/kg/dia. Cinco animais desenvolveram um corrimento

vaginal vermelho no grupo de 45 mg/kg/dia nos dias 14 ou 15 de gestação, cuja significância é desconhecida, uma vez que todas as fêmeas produziram ninhadas viáveis e nenhuma delas aumentou a perda pós-implantação. Outros efeitos maternos observados apenas na dose de 45 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose máxima em humanos de 800 mg/dia com base na área de superfície corporal) incluiu aumento no número de filhotes natimortos e filhotes morrendo entre os dias 0 e 4. Na descendência F1 com este mesmo nível de dose, os pesos corporais médios foram reduzidos desde o nascimento até o sacrifício terminal e o número de leitos que atingiram o critério para separação prepucial foi ligeiramente diminuído. Não houve outros efeitos significativos em parâmetros de desenvolvimento ou testes comportamentais. A fertilidade de F1 não foi afetada, mas os efeitos reprodutivos foram observados em 45 mg/kg/dia, incluindo um aumento no número de reabsorções e uma diminuição no número de fetos viáveis.
O NOEL para ambos os animais maternos e a geração F1 foi de 15 mg/kg/dia.

Lactação

Resumo de risco

Tanto o imatinibe quanto seu metabólito ativo podem ser transferidos para o leite humano. Entretanto, como os efeitos da exposição de bebês a doses baixas de imatinibe são desconhecidos devido ao potencial para reações adversas graves a medicamentos na criança amamentada, a amamentação não é recomendada durante o tratamento e durante pelo menos 15 dias após a interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe.

Dados humanos

A razão leite/plasma foi determinada sendo 0,5 para imatinibe e 0,9 para o metabólito, sugerindo uma maior distribuição do metabólito no leite. Considerando a concentração combinada de imatinibe e do metabólito e a dose diária máxima de leite ingerida pelo bebê, seria esperada uma exposição total (aproximadamente 10% de uma dose terapêutica).

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Mulheres

As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a usar um contraceptivo altamente efetivo durante o tratamento (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) e durante pelo menos 15 dias após interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe.

Infertilidade

Estudos em humanos do sexo masculino recebendo mesilato de imatinibe e seus efeitos na fertilidade e espermatogênese masculina não foram realizados. Pacientes do sexo masculino preocupados com sua fertilidade durante o tratamento com mesilato de imatinibe devem consultar o seu médico (vide "**Dados de segurança pré-clínicos**"). A fertilidade não foi afetada no estudo de fertilidade pré-clínico e de desenvolvimento embrionário inicial, embora testículos menores e peso do epidídimo, bem como um reduzido número de espermatozóides móveis foram observados em ratos machos tratados

com doses elevadas. No estudo pré e pós-natal em ratos a fertilidade nos descendentes de primeira geração também não foi afetada pelo mesilato de imatinibe.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de imatinibe:

As substâncias que são indutoras da atividade do CYP3A4 (ex.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como Erva de São João) podem reduzir significativamente a exposição ao mesilato de imatinibe. O pré-tratamento de 14 voluntários sadios com doses múltiplas de rifampicina, 600 mg diariamente por 8 dias, seguido por dose única de 400 mg de mesilato de imatinibe, aumentou 3,8 vezes o *clearance* (depuração) da dose oral de mesilato de imatinibe (intervalo de confiança de 90% = 3,5 a 4,3 vezes), que representa redução média na $C_{máx}$, $AUC_{(0-24)}$ e $AUC_{(0-inf)}$ de 54%, 68% e 74% dos respectivos valores sem tratamento com rifampicina. Resultados similares foram observados em pacientes com gliomas malignos tratados com mesilato de imatinibe enquanto recebiam medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (DAEIEs) tais como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital e primidona. A AUC plasmática para imatinibe foi reduzida em 73% se comparada a pacientes que não recebiam DAEIEs. Em dois estudos publicados, a administração concomitante de mesilato de imatinibe e um produto contendo erva de São João levou a uma redução de 30 a 32% na AUC de mesilato de imatinibe. Em pacientes para os quais rifampicina ou outros indutores da CYP3A4 são indicados, deve-se considerar agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de indução enzimática.

Outras interações que podem afetar a exposição ao mesilato de imatinibe ou outros medicamentos

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de imatinibe:

As substâncias que inibem a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (ex.: cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) poderiam diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de imatinibe. Houve um aumento significativo na exposição ao imatinibe (a $C_{máx}$ e a AUC médias do imatinibe aumentaram em 26% e 40%, respectivamente) em indivíduos sadios, quando administrado concomitantemente com uma dose única de cetoconazol (um inibidor do CYP3A4). Deve-se ter cautela, quando administrar mesilato de imatinibe com inibidores da família do CYP3A4.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo mesilato de imatinibe:

O mesilato de imatinibe aumenta a $C_{máx}$ e a AUC média da sinvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respectivamente, indicando uma inibição de CYP3A4 pelo mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se cautela quando administrar mesilato de imatinibe concomitantemente com substratos de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (ex.: ciclosporina ou pimozida). O mesilato de imatinibe pode aumentar a concentração plasmática de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4 (ex.: triazolo-benzodiazepinas, di-hidropiridina, bloqueadores dos canais de

cálcio, determinados inibidores da HMG-CoA redutase, como as estatinas, etc).

O mesilato de imatinibe também inibe a atividade *in vitro* da CYP2C9 e CYP2C19. O prolongamento do tempo de protrombina foi observado após a administração concomitante com varfarina. Portanto, quando administradas cumarinas, é necessária a monitoração do tempo de protrombina de curto prazo, no início e no fim da terapia com mesilato de imatinibe e por ocasião da alteração da dose. Alternativamente, o uso de heparina de baixo peso molecular deve ser considerado.

In vitro, o mesilato de imatinibe inibe a atividade da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 em concentrações semelhantes às que afetam a atividade do CYP3A4. O mesilato de imatinibe na dose de 400 mg duas vezes ao dia teve um efeito inibitório fraco no metabolismo do metoprolol mediado pela CYP2D6, com a $C_{máx}$ e AUC de metoprolol sendo aumentadas em aproximadamente 23%. A coadministração de mesilato de imatinibe com substratos da CYP2D6, tais como metoprolol, não parece ser um fator de risco para interações medicamento-medicamento e um ajuste de dose pode ser desnecessário.

In vitro, o mesilato de imatinibe inibe a via do acetaminofeno o-glicuronídeo (Ki 58,5 microM).

A coadministração de mesilato de imatinibe (400 mg/dia, durante oito dias) com acetaminofeno/paracetamol (1.000 mg em dose única no dia oito) em pacientes com LMC não resultou em qualquer alteração na farmacocinética do acetaminofeno/paracetamol.

A farmacocinética do mesilato de imatinibe não foi alterada na presença de dose única de acetaminofeno/paracetamol.

Não existem dados de farmacocinética ou de segurança sobre o uso concomitante de mesilato de imatinibe em doses > 400 mg/dia ou sobre o uso crônico concomitante de acetaminofeno/paracetamol e mesilato de imatinibe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de mesilato de imatinibe 100 mg e 400 mg devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC) e protegidos da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/Características organolépticas

Comprimido de 100 mg: comprimido revestido, biconvexo, sem sulco, amarelo escuro a laranja acastanhado. Comprimido de 400 mg: comprimido revestido oblongo, biconvexo, amarelo escuro a laranja acastanhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e sarcomas, conforme apropriado.

A dose prescrita deve ser administrada oralmente, durante uma refeição e um copo grande de água para minimizar os riscos de distúrbios gastrointestinais. Doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas uma vez ao dia, enquanto que a dose diária de 800 mg deve ser administrada em 400 mg duas vezes ao dia, de manhã e à noite. O limite máximo diário de administração do medicamento não deve exceder a dose diária recomendada de acordo com indicações específicas. Por exemplo, se houver administração concomitante de medicamentos indutores da enzima CYP3A4, um aumento da dose de mesilato de imatinibe de pelo menos 50% é permitido.

Para pacientes que não conseguem deglutir os comprimidos revestidos, pode dissolvê-los em um copo de água ou suco de maçã. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado num volume apropriado de bebida (aproximadamente 50 mL para um comprimido de 100 mg, e 200 mL para um comprimido de 400 mg) e misturado com uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

O tratamento deve prosseguir desde que o paciente continue a ser beneficiado.

O monitoramento da resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com LMC Ph^+ deve ser rotineiramente realizado e quando o tratamento for modificado, para identificar resposta subótima, perda de resposta ao tratamento, baixa adesão do paciente, ou possível interação medicamentosa. Os resultados do monitoramento devem orientar a conduta adequada do paciente com LMC.

População alvo geral

- Posologia para LMC em pacientes adultos

A dosagem recomendada de mesilato de imatinibe é 400 mg/dia para pacientes adultos com LMC em fase crônica e 600 mg/dia para pacientes em fase acelerada ou em crise blástica (independente de ser primeira ou segunda linha de tratamento).

Um aumento na dose, de 400 mg para 600 mg ou 800 mg em pacientes com a doença em fase crônica, ou de 600 mg para um máximo de 800 mg ao dia em pacientes em fase acelerada ou em crise blástica, pode ser considerado na ausência de reações adversas graves ao medicamento e de trombocitopenia ou neutropenia grave não relacionadas à leucemia, nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (a qualquer tempo); falha em atingir resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento; falha em atingir resposta citogenética após 12 meses de tratamento; ou perda da resposta hematológica e/ou citogenética previamente atingidas.

- Posologia para LMC em pacientes pediátricos (>2 anos de idade)

A dosagem para pacientes pediátricos deve ser feita com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose de 340 mg/m^2 por dia é recomendada para pacientes pediátricos com LMC em fase crônica e LMC em fase avançada (não excedendo a dose total de 800 mg). O tratamento pode ser administrado como uma dose diária ou, alternativamente, a dose diária pode ser dividida em duas administrações - uma pela manhã e uma pela noite. A recomendação de dose é atualmente baseada num pequeno número de pacientes pediátricos (ver itens "**2. Resultados de Eficácia**" e "**3. Características Farmacológicas**"). Não há experiência com o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

O aumento de dose de 340 mg/m^2 por dia para 570 mg/m^2 por dia (não exceder a dose total de 800 mg) pode ser considerada em crianças na ausência de reações adversas severas e neutropenia ou trombocitopenia severa não relacionada com a leucemia nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (a qualquer momento); falha para atingir resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento; falha na obtenção de uma resposta citogenética após 12 meses de tratamento; ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética previamente alcançada. Os pacientes devem ser monitorados durante o escalonamento de dose, dado o potencial para uma maior incidência de reaões adversas em dosagens mais altas.

- Posologia para LLA Ph$^+$ em pacientes adultos

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é 600 mg/dia para pacientes adultos com LLA Ph$^+$.

- Posologia para LLA Ph$^+$ em pacientes pediátricos (>1 anos de idade)

A dosagem para pacientes pediátricos deve ser feita com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose de 340 mg/m^2 por dia é recomendada para pacientes pediátricos com LLA Ph+ (não excedendo a dose total de 600 mg).

-Posologia para GIST em pacientes adultos

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é 400 mg/dia para pacientes adultos com GIST não operável e/ou metastático.

Um aumento na dose administrada ao paciente, de 400 mg para 600 mg ou 800 mg, pode ser considerado na ausência de reações adversas ao medicamento, se as avaliações tiverem demonstrado uma resposta insuficiente à terapia.

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é de 400 mg/dia para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST. A duração mínima recomendada do tratamento é de 36 meses. A duração ótima de tratamento no esquema de adjuvância com mesilato de imatinibe não é conhecida.

Ajustes de dose em decorrência de reações adversas ao medicamento

Reações adversas ao medicamento não hematológicas

Caso se desenvolva uma reação adversa ao medicamento não hematológica grave com a utilização de mesilato de imatinibe, o tratamento deve ser interrompido até o evento ser resolvido. Depois disso, o tratamento pode ser reiniciado conforme apropriado, dependendo da gravidade inicial da reação.

Caso ocorra aumento dos níveis de bilirrubina > 3 x o limite superior da normalidade (LSN) ou dos níveis de transaminases hepáticas > 5 x LSN, o tratamento com mesilato de imatinibe deve ser descontinuado até que os níveis de bilirrubina retornem a valores < 1,5 x LSN e os níveis de transaminases a valores < 2,5 x LSN. O tratamento com mesilato de imatinibe poderá então continuar numa dose diária menor. Em adultos, a dose deve ser reduzida de 400 mg para 300 mg ou a dose de 600 mg para 400 mg ou a dose de 800 mg para 600 mg e, em crianças, de 340 para 260 mg/m^2 por dia.

Reações adversas ao medicamento hematológicas

A redução da dose ou a interrupção do tratamento para neutropenia e trombocitopenia graves são recomendadas tal como indicado na tabela abaixo.

Ajustes da dose em decorrência de neutropenia e trombocitopenia

LMC em fase crônica e GIST (dose inicial 400 mg)	CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1,5 x 10^9/L e as plaquetas ≥ 75 x 10^9/L. 2. Reiniciar o tratamento com mesilato de imatinibe na dose anterior (de antes da reação adversa grave ao medicamento). 3. Se houver recorrência de CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir a etapa 1 e reiniciar mesilato de imatinibe em dose reduzida de 300 mg.
LMC pediátrico em fase crônica (dose de 340 mg/m2)	CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1,5 x 10^9/L e as plaquetas ≥ 75 x 10^9/L. 2. Reiniciar o tratamento com mesilato de imatinibe na dose anterior (de antes da reação adversa grave ao medicamento). 3. Se houver recorrência de CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir a etapa 1 e reiniciar mesilato de imatinibe em dose reduzida de 260 mg/m^2.
LMC em fase acelerada e em crise blástica e LLA Ph^+ (dose inicial 600 mg[c])	[a]CAN < 0,5 x 10^9/L e/ou plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Verificar se a citopenia está relacionada à leucemia (por aspirado ou por biópsia de medula óssea). 2. Se a citopenia não estiver relacionada à leucemia, reduzir a dose de mesilato de imatinibe para 400 mg[b]. 3. Se a citopenia persistir por 2 semanas, reduzir para 300 mg[d]. 4. Se a citopenia persistir por 4 semanas e ainda assim não estiver relacionada à leucemia, suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1 x 10^9/L e plaquetas ≥ 20 x 10^9/L, depois, reiniciar o tratamento com dose de 300 mg[d].
CAN = contagem absoluta de neutrófilos [a] ocorrendo após pelo menos 1 mês de tratamento [b] ou 260 mg/m^2 em pacientes pediátricos [c] ou 340 mg/m^2 em pacientes pediátricos [d] ou 200 mg/m^2 em pacientes pediátricos		

Populações especiais

- Uso pediátrico (Menores de 18 anos)

Não há experiência com o uso de mesilato de imatinibe em crianças com LMC menores de 2 anos e com LLA Ph^+ abaixo de 1 ano. Há pouca ou nenhuma experiência com o uso de mesilato de imatinibe em crianças em outras indicações.

- Insuficiência hepática

O imatinibe é metabolizado principalmente por via hepática. Pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave devem receber a dose mínima recomendada de 400 mg ao dia. A dose pode ser reduzida se houver intolerância (vide "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

- Insuficiência renal

O imatinibe e seus metabólitos não são significantemente excretados pela via renal. Para pacientes com disfunção renal ou em diálise pode ser administrada a dose mínima recomendada de 400 mg por dia como dose inicial (vide "**Características farmacológicas**"). Entretanto, recomenda-se cautela com estes pacientes. A dose pode ser reduzida se houver intolerância. Se tolerada a dose pode ser aumentada em caso de falta de eficácia (vide "**Advertências e precauções**").

- Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Nenhuma diferença farmacocinética significante relacionada à idade foi observada em pacientes adultos, em estudos clínicos que incluíram mais de 20% de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Nenhuma recomendação relativa à dose é necessária para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de mesilato de imatinibe de uso clínico em humanos foi bem caracterizado durante mais de 12 anos de experiência com mesilato de imatinibe. Durante o desenvolvimento clínico, a maioria dos pacientes apresentou eventos adversos em algum momento. As RAMs (reações adversas ao medicamento) relatadas com mais frequência (> 10%) foram neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefaleia, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vômito, câimbras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupção cutânea, fadiga e dor abdominal. Os eventos foram de grau leve a moderado, e somente 2 a 5% dos pacientes descontinuaram permanentemente a terapia em decorrência de um evento relacionado ao medicamento.

O perfil de segurança de mesilato de imatinibe em pacientes adultos e pediátricos com leucemias Ph^+ é similar.

As diferenças no perfil de segurança entre leucemias Ph^+ e tumores sólidos são a incidência e a intensidade mais altas de mielossupressão em leucemias Ph^+, hemorragias GI e intratumorais em pacientes com GIST [tumor estromal gastrintestinal] e ocorrem provavelmente em decorrência de fatores relacionados à doença. Mielossupressão, eventos adversos GI, edema e erupções cutâneas são comuns entre estas duas populações de pacientes. Outras condições GI, como obstrução gastrintestinal, perfuração e ulceração, são aparentemente mais específicas da indicação. Outros eventos adversos mais notáveis que foram observados após a exposição a mesilato de imatinibe e que podem ter relação causal incluem hepatotoxicidade, insuficiência renal aguda, hipofosfatemia, reações adversas respiratórias graves e síndrome da

lise tumoral e retardo do crescimento em crianças.
Dependendo da gravidade dos eventos, pode haver a necessidade de ajuste de dose. Em pouquíssimos casos, a medicação terá que ser descontinuada com base nas RAMs.

As reações adversas (Tabela 10 e 11) são listadas pela classe de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por ordem de frequência, as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1000, < 1/100), rara (≥ 1/10000, < 1/1000), muito rara (< 1/10000). As reações adversas e suas frequências relatadas na Tabela 10 são baseadas em estudos registrados para LMC e GIST.

Tabela 10 – Reações adversas a medicamentos nos estudos clínicos para LMC e GIST

Infecções e infestações	
Incomuns	*Herpes zoster*, *herpes simplex*, nasofaringite, pneumonia[1], sinusite, celulite, infecção do trato respiratório superior, gripe, infecção do trato urinário, gastroenterite, sepse
Rara	Infecção fúngica
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Muito comuns	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Comuns	Pancitopenia, neutropenia febril
Incomuns	Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia
Rara	Anemia hemolítica
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Comum	Anorexia
Incomuns	Hipocalemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatremia
Raras	Hipercalemia, hipomagnesemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Insônia

Incomuns	Depressão, diminuição da libido, ansiedade
Rara	Confusão mental
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia[2]
Comuns	Tontura, parestesia, alterações no paladar, hipoestesia
Incomuns	Enxaqueca, sonolência, síncope, neuropatia periférica, comprometimento da memória, dor ciática, síndrome da perna agitada, tremor, hemorragia cerebral
Raras	Aumento da pressão intracraniana, convulsões, neurite óptica
Distúrbios oculares	
Comuns	Edema da pálpebra, hiperlacrimação, hemorragia conjuntival, conjuntivite, ressecamento ocular, visão turva
Incomuns	Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefarite, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiledema
Distúrbios auditivos e labirínticos	
Incomuns	Vertigem, zumbido, perda da audição
Distúrbios cardíacos	
Incomuns	Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva[3], edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilação atrial, parada cardíaca, infarto do miocárdio, angina pectoris, efusão pericárdica
Distúrbios vasculares[4]	
Comuns	Rubor, hemorragia
Incomuns	Hipertensão, hematoma, hematoma subdural, extremidades frias, hipotensão, fenômeno de Raynaud
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comuns	Dispneia, epistaxe, tosse

Incomuns	Efusão pleural[5], dor faringo-laringeana, faringite
Raras	Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	Náusea, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[6]
Comuns	Flatulência, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, gastrite
Incomuns	Estomatite, ulceração na boca, hemorragia gastrintestinal[7], eructação, melena, esofagite, ascite, úlcera gástrica, hematêmese, queilite, disfagia, pancreatite
Raras	Colite, obstrução intestinal, doença inflamatória intestinal
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Aumento das enzimas hepáticas
Incomuns	Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia
Raras	Insuficiência hepática[9], necrose hepática[9]
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Muito comuns	Edema periorbitário, dermatite/eczema/erupção cutânea
Comuns	Prurido, edema facial, pele seca, eritema, alopecia, sudorese noturna, reação de fotossensibilidade
Incomuns	Erupção cutânea pustular, contusão, aumento da sudorese, urticária, equimose, maior tendência de contusão, hipotricose, hipopigmentação da pele, dermatite esfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquia, psoríase, púrpura, hiperpigmentação da pele, erupções bolhosas
Raras	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vascultie leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comuns	Espasmos e câimbras musculares, dor músculoesquelética incluindo mialgia, artralgia, dor no osso[8]
Comum	Edema articular
Incomum	Rigidez articular e muscular

Raras	Fraqueza muscular, artrite
Distúrbios renais e do sistema urinário	
Incomuns	Dor renal, hematúria, insuficiência renal aguda, frequência urinária aumentada
Distúrbios do aparelho reprodutor e das mamas	
Incomuns	Ginecomastia, disfunção erétil, menorragia, menstruação irregular, disfunção sexual, dor no mamilo, aumento das mamas, edema escrotal
Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento	
Muito comuns	Retenção hídrica e edema, fadiga
Comuns	Fraqueza, pirexia, anasarca, calafrios, rigidez
Incomuns	Dor no peito, mal estar
Investigações	
Muito comum	Aumento de peso
Comum	Perda de peso
Incomuns	Creatinina sanguínea aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, lactato desidrogenase sanguínea aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada
Rara	Amilase sanguínea aumentada

[1]Pneumonia foi relatada mais comumente em pacientes com LMC em transformação e em pacientes com GIST

[2]Cefaleia foi a reação adversa mais comum em pacientes com GIST

[3] Em uma base de pacientes-ano, eventos cardíacos incluindo insuficiência cardíaca congestiva foram mais comumente observados em pacientes com LMC em transformação do que em pacientes com LMC crônica

[4] Rubor foi encontrado mais comumente em pacientes com GIST e sangramento (hematoma, hemorragia) foi mais comumente encontrado em pacientes com GIST e com LMC em transformação (LMC-FA e LMC-CB)

[5]Efusão pleural foi mais comumente relatada em pacientes com GIST e em pacientes com LMC em transformação (LMC-FA e LMC-CB) do que em pacientes com LMC crônica

[6,7]Dor abdominal e hemorragia gastrintestinal foram mais comumente observadas em pacientes com GIST

[8] Dor músculo-esquelética e eventos relacionados foram mais comumente observados em pacientes com LMC do quem em pacientes com GIST

[9] Foram relatados alguns casos fatais de insuficiência e necrose hepática.

As seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas a partir da pós-comercialização e de estudos clínicos adicionais com mesilato de imatinibe. Estão inclusos relatos espontâneos de casos bem como reações adversas graves ao

medicamento de estudos clínicos menores ou em andamento e dos de programas de acesso expandido. Devido a essas reações adversas ao medicamento serem relatadas de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança suas frequências ou estabelecer uma relação causal da exposição ao mesilato de imatinibe.

Tabela 11 – Reações adversas a medicamentos em relatos pós-comercialização

Infecções e infestações	
Desconhecida	Reativação da hepatite B
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Edema cerebral
Distúrbios oculares	
Rara	Hemorragia vítrea
Distúrbios cardíacos	
Raras	Pericardite, tamponamento cardíaco
Distúrbios vasculares	
Incomuns	Trombose/embolismo
Muito rara	Choque anafilático
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns	Insuficiência respiratória aguda[1], doença pulmonar intersticial
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns	Obstrução intestinal/íleo, hemorragia/necrose tumoral, perfuração gastrintestinal[2]
Rara	Diverticulite, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Incomuns	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Raras	Ceratose liquenoide, líquen plano, pênfigo
Muito rara	Necrose epidérmica tóxica
Desconhecida	Rash devido ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pseudoporfiria
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor musculoesquelética após a descontinuação do tratamento (incluindo mialgia, dor em extremidades, artralgia, dor óssea, dor na coluna)
Incomum	Osteonecrose
Rara	Rabdomiólise/miopatia
Desconhecida	Retardo de crescimento em crianças
Distúrbios reprodutivos	
Muito raro	Corpo lúteo hemorrágico/cisto ovariano hemorrágico
Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	
Raro	Síndrome de lise tumoral

[1]Casos fatais foram relatados em pacientes com doença avançada, infecções graves, neutropenia grave e outras condições graves concomitantes.
[2]Foram relatados alguns casos fatais de perfuração gastrintestinal em GIST.

Descrição de Reações Adversas ao Medicamento selecionadas

Mielossupressão

A mielossupressão é muito comum em pacientes com câncer tratados com mesilato de imatinibe. Mielossupressão, trombocitopenia, neutropenia e anemia foram as anormalidades laboratoriais Grau 3 e 4 relatadas com mais frequência. Em geral, a mielossupressão apresentada em pacientes com LMC [leucemia mieloide crônica] tratados com mesilato de imatinibe foi geralmente reversível e, na maioria dos pacientes, não resultou em interrupção ou redução da dose. Poucos pacientes precisaram descontinuar o medicamento. Outros eventos de pancitopenia, linfopenia e depressão da medula óssea também foram relatados.

A depressão hematológica apareceu, na maior parte dos casos, com as doses mais altas e, aparentemente, também foi dependente do estágio da doença de LMC, com neutropenia e trombocitopenia Grau 3 ou 4 entre 4 a 6 vezes mais altas em fase blástica e acelerada (44% e 63%, respectivamente), em comparação a pacientes recém-diagnosticados com LMC FC [fase crônica] (16,7% e 8,9%, respectivamente). Esses eventos podem geralmente ser controlados com redução ou interrupção da dose, mas raramente exigem descontinuação do tratamento com mesilato de imatinibe. A incidência de toxicidades hematológicas é menor em pacientes com tumores sólidos (ou seja, GIST) do que em pacientes com leucemias Ph^+, com neutropenia e trombocitopenia Grau 3/4 ocorrendo em aproximadamente 10% e 1%, respectivamente.

Hemorragia

Hemorragias no SNC e hemorragias GI não são incomuns em pacientes com LMC com comprometimento da função medular basal. Hemorragias são uma parte bem conhecida das complicações da doença em uma população com doença aguda de leucemia, e podem ser resultado de trombocitopenia ou, menos comumente, de disfunção plaquetária. No entanto, nem todos os pacientes que apresentam hemorragias no SNC ou hemorragias GI durante o tratamento com imatinibe apresentam trombocitopenia.

A manifestação mais comum de sangramento clinicamente significativo foi hemorragia GI, que ocorreu mais comumente em pacientes com LMC avançada e em pacientes com GIST metastático, nos quais o sangramento pode ocorrer como parte da doença subjacente em decorrência do sangramento do tumor (hemorragia tumoral/necrose tumoral). No contexto de LMC de primeira linha e de GIST adjuvante, as frequências observadas de hemorragia GI foram geralmente as mais baixas. Ectasia vascular do antro gástrico (GAVE) também foi raramente relatada com o uso de mesilato de imatinibe na pós-comercialização.

Edema e Retenção de Líquidos

Edema é uma toxicidade comum de imatinibe, que aparece em mais de 50% de todos os pacientes em todas as indicações. O edema está relacionado à dose e, aparentemente, há uma correlação de sua ocorrência com os níveis plasmáticos. A manifestação mais comum é o edema periorbital e a manifestação um pouco menos comum é o edema de membros inferiores. Em geral, não há necessidade de tratamento específico. Outros eventos de retenção de líquidos ocorrem de forma muito menos comum, porém, em decorrência da localização do local anatômico, podem ser potencialmente graves.

O evento de retenção de líquidos mais frequente foi derrame pleural, observado mais comumente em pacientes com LMC avançada e em pacientes com GIST metastático. A frequência da insuficiência cardíaca foi, em geral, baixa em pacientes com edema e retenção de líquidos. A frequência foi mais alta em LMC avançada do que em outros grupos. Isto poderia ser explicado pela condição médica pior de pacientes com LMC avançada. A mesma tendência foi observada para insuficiência renal em pacientes com edema e retenção de líquidos.

Em um estudo clínico, a frequência de eventos que sugeriam insuficiência cardíaca congestiva foi de 1,5% com imatinibe vs. 1,1% com IFN-alfa em pacientes com LMC recém-diagnosticada. A frequência foi sensivelmente mais alta em pacientes com LMC transformada (fase acelerada ou crise blástica), idade mais avançada ou com hemoglobina basal de menos de 8 g/dL. Entre todas as indicações, uma frequência mais alta de eventos de ICC observada em pacientes com LMC do que em pacientes com GIST pode indicar diferenças de alguns destes fatores de risco relacionados à doença. Além disso, uma análise de segurança especial recentemente publicada de eventos cardíacos no estudo EORTC de 942 pacientes com GIST irressecável ou metastático concluiu que o imatinibe não induz insuficiência ventricular esquerda em pacientes com GIST, nos quais a taxa observada foi de aproximadamente 0,2%, embora essa taxa possa ser de até 2% em uma população com doença cardíaca pré-existente.

Erupções Cutâneas e Reações Adversas Cutâneas Graves

Uma erupção cutânea generalizada eritematosa, maculopapular, prurítica foi relatada, que pode desaparecer apesar da continuação do tratamento. Alguns pacientes podem apresentar prurido sem erupção cutânea e, algumas vezes, existe um componente esfoliativo. A nova exposição em alguns pacientes resultou em novo aparecimento da erupção cutânea, mas não em todos os pacientes. Estas erupções geralmente respondem a anti-histamínicos e a esteroides tópicos. Algumas vezes, há necessidade de esteroides sistêmicos.

Erupções cutâneas foram observadas em até um terço dos pacientes tratados com imatinibe em todas as indicações. Essas erupções frequentemente são pruríticas e aparecem mais comumente na forma de lesões eritematosas, maculopapulares ou exfoliativa do antebraço, do tronco ou da face ou generalizada com expressão sistêmica. Biópsias cutâneas revelaram uma reação tóxica ao medicamento com um infiltrado celular misto. Embora a maioria das erupções cutâneas seja leve e autolimitante, casos raros mais graves tais como necrólise epidérmica tóxica Stevens-Johnson, eritema multiforme ou rash devido ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos podem exigir a interrupção ou a descontinuação do tratamento. Não é de se surpreender que reações cutâneas tenham sido observadas em uma incidência mais elevada do que com placebo no estudo de GIST adjuvante.

Hepatotoxicidade

Pode ocorrer hepatotoxicidade, ocasionalmente grave, e foi observada no período pré-clínico e no período clínico. Anormalidades no TFH (teste de função hepática) geralmente consistiram em elevações leves em transaminases, embora uma minoria dos pacientes tenha apresentado níveis elevados de bilirrubina. O aparecimento ocorre geralmente nos dois primeiros meses do tratamento, mas já ocorreu em até 6 a 12 meses após o início do tratamento. Os níveis em geral normalizam após a suspensão do tratamento por 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Fosfato sérico baixo e hipofosfatemia (até Grau 3 ou 4) foram observados de forma relativamente comum entre todas as

indicações; no entanto, a origem e a significância clínica deste achado não foram estabelecidas. Demonstrou-se que o imatinibe inibe a diferenciação de monócitos humanos em osteoclastos. A redução foi acompanhada por uma redução na capacidade de reabsorção destas células. Uma redução dependente da dose de RANK-L foi observada em osteoclastos na presença de imatinibe. Uma inibição mantida da atividade osteoclástica pode levar à resposta contrarregulatória, resultando em níveis elevados de PTH. A relevância clínica dos achados pré-clínicos ainda é incerta e uma associação com EAs esqueléticos, tais como fraturas ósseas, ainda não foi demonstrada.
No programa de desenvolvimento clínico, não houve medição de rotina de fosfato sérico em todos os estudos. Embora a hipótese inicial seja de que a hipofosfatemia possa ser dependente da dose, resultados interpretáveis de 24 meses do estudo TOPS de Fase III, desenhado para investigar a dependência da dose de desfechos de segurança em pacientes com LMC recém-diagnosticada, demonstraram que 19,1% vs. 15,5% e 5,1% vs. 0,9% dos pacientes que receberam 400 mg e 800 mg, respectivamente, apresentaram redução de fosfato sérico ou cálcio sérico Grau 3 ou 4.

Obstrução, Perfuração ou Ulceração Gastrintestinal
Ulceração GI, que em casos extremos pode representar irritação local por imatinibe, foi observada em uma pequena porção de pacientes entre todas as indicações. Hemorragia tumoral/necrose tumoral, obstrução e perfuração GI estão, aparentemente, relacionadas à doença, e ocorreram exclusivamente ou com mais frequência entre pacientes com GIST. No caso de GIST metastático, a necrose tumoral pode ocorrer no contexto da resposta tumoral, raramente levando à perfuração. Obstrução GI/íleo ocorreram mais comumente na população com GIST, na qual podem ser causados por obstrução tumoral de GIST metastático e, no contexto adjuvante, por adesões de cirurgia GI anterior.

Síndrome da lise tumoral
Uma relação causal entre a síndrome da lise tumoral e o tratamento com mesilato de imatinibe é considerada possível, embora alguns casos tenham sido confundidos por medicações concomitantes e outros riscos independentes (vide "**Advertências e precauções**").

Retardo do crescimento em pacientes pediátricos
Aparentemente, mesilato de imatinibe afeta a estatura de crianças, especialmente crianças que estão na pré-puberdade. Uma relação causal entre o retardo do crescimento em pacientes pediátricos e o tratamento com mesilato de imatinibe não pôde ser descartada, embora para alguns casos de retardo do crescimento em LMC haja informações limitadas (vide "**Advertências e precauções**").

Reação adversa respiratória grave ao medicamento
Eventos respiratórios graves, algumas vezes fatais, foram observados com o tratamento com mesilato de imatinibe, incluindo insuficiência respiratória aguda, hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar. Condições cardíacas ou pulmonares pré-existentes que podem estar associadas a eventos respiratórios graves foram relatadas em muitos destes casos.

Alterações nos testes laboratoriais
-Hematológicas

Em pacientes com citopenias relacionadas à LMC, particularmente neutropenia e trombocitopenia foram um achado consistente em todos os estudos, sugerindo frequência mais elevada com doses ≥ 750 mg (estudo de fase I). No entanto, a ocorrência de citopenias também foi claramente dependente do estágio da doença. Em pacientes com LMC recentemente diagnosticada, as citopenias foram menos frequentes que nos outros pacientes com LMC. A frequência de neutropenias de Grau 3 ou 4 (CAN < 1,0 x 10^9/L) e trombocitopenias (contagem de plaquetas < 50 x 10^9/L) sendo entre 4 e 6 vezes mais elevadas em crises blásticas e em fase acelerada (59 – 64% e 44 – 63% para neutropenia e trombocitopenia, respectivamente), quando comparadas com paciente recentemente diagnosticados com LMC em fase crônica (16,7% de neutropenia e 8,9% de trombocitopenia). Em pacientes recentemente diagnosticados com LMC em fase crônica, foram observadas neutropenia de Grau 4 (CAN < 0,5 x 10^9/L) e trombocitopenia (contagem de plaquetas < 10 x 10^9/L) em 3,6% e < 1% dos pacientes, respectivamente. A duração média dos episódios neutropênicos e trombocitopênicos geralmente limitou-se por 2 a 3 semanas e por 3 a 4 semanas, respectivamente. Estes efeitos podem ser habitualmente tratados quer com uma redução da dose, quer com uma interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe, mas podem, em casos raros, levar a uma interrupção permanente do tratamento. Em pacientes pediátricos com LMC, a toxicidade observada mais frequente foi citopenias de graus 3 ou 4 envolvendo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Geralmente ocorreram nos primeiros meses de terapia.

Em pacientes com GIST metastático ou inoperável (estudo B2222), foi relatada anemia de Graus 3 e 4 em 5,4% e 0,7% dos pacientes, respectivamente, que pode ter sido relacionada a sangramentos gastrintestinais ou intratumorais em pelo menos alguns destes pacientes. Neutropenia de Grau 3 e 4 foi observada em 7,5% e 2,7% dos pacientes, respectivamente, e trombocitopenia de Grau 3 em 0,7% dos pacientes. Nenhum paciente desenvolveu trombocitopenia de Grau 4. A diminuição da contagem de glóbulos brancos e neutrófilos ocorreu principalmente durante as primeiras seis semanas da terapia, após as quais os valores permaneceram estáveis.

- Parâmetros bioquímicos

A elevação grave das transaminases (< 5%) ou bilirrubina (< 1%) tem sido vista em pacientes com LMC e foi geralmente controlada com uma redução ou interrupção da dose (a duração média destes episódios foi de aproximadamente uma semana) de mesilato de imatinibe. O tratamento foi interrompido permanentemente, devido a anormalidades laboratoriais hepáticas, em menos de 1% dos pacientes com LMC. Em pacientes com GIST (estudo B2222), foi observado 6,8% de elevações de TGPS (transferase glutâmica pirúvica sérica) de Grau 3 ou 4 e 4,8% de elevações TGOS (transferase glutâmica oxaloacética sérica) de Grau 3 ou 4. A elevação da bilirrubina foi abaixo de 3%.

Houve casos de hepatite citolítica e colestática, bem como insuficiência hepática; com evolução fatal em alguns destes casos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência com doses maiores que a dose terapêutica é limitada. Casos isolados de superdose de mesilato de imatinibe foram relatados espontaneamente e em literatura. Geralmente, os resultados relatados nestes casos, foram melhora ou recuperação. Em caso de superdose, o paciente deve ser observado e deve receber um tratamento sintomático adequado.

Os eventos relatados em diferentes doses foram:

Superdose em adultos:

- 1.200 a 1.600 mg (duração variando entre 1 a 10 dias): náusea, vômito, diarreia, rash, eritema, edema, inchaço, fadiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dor abdominal, dor de cabeça, redução do apetite.
- 1.800 a 3.200 mg (até 3.200 mg diariamente por 6 dias): fraqueza, mialgia, aumento de creatina fosfoquinase, aumento de bilirrubina, dor gastrintestinal.
- 6.400 mg (dose única): um caso em literatura relatou um paciente que apresentou náusea, vômito, dor abdominal, pirexia, inchaço facial, redução da contagem de neutrófilos, aumento das transaminases.
- 8 a 10 g (dose única): foram relatados vômito e dor gastrintestinal.

Superdose em crianças:

Uma criança do sexo masculino, de 3 anos de idade, foi exposta a uma dose única de 400 mg e apresentou vômito, diarreia e anorexia. Outra criança do sexo masculino, de 3 anos de idade, exposta a uma dose única de 980 mg apresentou redução do número de leucócitos e diarreia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro Nº 1.0298.0398

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/11/2024.

R_0398_05

Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/05/2025	-----	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções III. Dizeres legais	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
30/08/2022	4624614/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP: - Como devo usar este medicamento? VPS: - Posologia e modo de usar	VP/ VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
26/01/2022	0337680/22-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP: 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Itens alterados para adequação à Bula Padrão de GLIVEC (Novartis Biociências), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/21 e 08/12/2021	VP/ VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
13/08/2019	1975564/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I-Identificação do medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg

05/12/2016	2559545/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8 - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
22/09/2016	2310942/16-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 3- Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
10/09/2014	0748607/14-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
30/04/2014	0331262/14-3	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Glivec® (Novartis Biociências S.A.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 06/03/2014	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg

Mesilato de imatinibe

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido revestido

100 mg e 400 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mesilato de imatinibe

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos de 100 mg.

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de 400 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO (vide indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

mesilato de imatinibe..... 119,5 mg

(Equivalente a 100 mg de imatinibe)

Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

mesilato de imatinibe..... 478,0 mg

(Equivalente a 400 mg de imatinibe

Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O mesilato de imatinibe é indicado para:

- Pacientes adultos e pediátricos (acima de 2 anos) com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo (Ph^+) recém-diagnosticada e sem tratamento anterior;
- Pacientes adultos com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfainterferona;
- Tratamento de pacientes adultos e pediátricos (acima de 1 ano) com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA Ph^+) cromossomo Philadelphia positivo, recentemente diagnosticada, integrados com quimioterapia;
- Tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST), não ressecáveis e/ou metastáticos;
- Tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Estudos Clínicos em LMC

A eficácia de mesilato de imatinibe baseia-se nas taxas globais de resposta hematológica e citogenética e na sobrevida livre de progressão. Foram conduzidos três grandes estudos internacionais, abertos, não controlados, de fase II incluindo pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) na doença em fase avançada, blástica ou acelerada, outras leucemias Ph^+ ou em LMC em fase crônica com falha à terapêutica anterior com alfa-interferona (IFN)[1,2,3].

Foi conduzido um estudo extenso, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado, de fase III em pacientes com LMC Ph^+ recentemente diagnosticada[4]. Adicionalmente, crianças foram tratadas em dois estudos clínicos fase I e um estudo clínico de fase II aberto, multicêntrico de braço único.

Em todos os estudos clínicos, 38-40% dos pacientes tinham idade superior ou igual a 60 anos e 10-12% dos pacientes tinham 70 anos ou mais.

Fase crônica, recentemente diagnosticada[4,5,6,7]: este estudo de fase III comparou o tratamento com mesilato de imatinibe em monoterapia ou uma combinação de alfa-interferona (IFN) mais Citosina Arabinosídeo (Ara-C). Foi permitido aos pacientes não apresentando resposta (sem resposta hematológica completa -RHC aos 6 meses, leucócitos em aumento, sem resposta citogenética Maior (RCM) aos 24 meses), ou com perda da resposta (perda de RHC ou de RCM) ou intolerância severa ao tratamento, serem transferidos para o braço de tratamento alternativo. No braço recebendo mesilato de imatinibe, os pacientes foram tratados com 400 mg, diariamente. No braço recebendo IFN, os pacientes foram tratados com uma dose alvo de IFN de 5 MUI/m^2/dia por via subcutânea em combinação com Ara-C 20 mg/m^2/dia por via subcutânea por 10 dias/mês.

Um total de 1.106 pacientes foram randomizados em 177 centros de 16 países, 553 para cada braço. As características basais foram bem balanceadas entre os dois braços. A idade mediana foi 51 anos (faixa entre 18-70 anos), 21,9% dos pacientes com idade $\geq$ 60 anos. Cinquenta e nove por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 41% do sexo feminino; 89,9% caucasianos e 4,7% de raça negra. Por ocasião da data de corte desta análise (7 anos após o recrutamento do último paciente), a duração média do tratamento de primeira linha foi 82 meses e 8 meses nos braços de mesilato de imatinibe e IFN, respectivamente. A duração média do tratamento de segunda linha com mesilato de imatinibe foi de 64 meses. Sessenta porcento dos pacientes randomizados para mesilato de imatinibe ainda estão recebendo tratamento de primeira linha. Nestes pacientes, a dose média de mesilato de imatinibe foi de 403 ± 57 mg. Em geral, em pacientes recebendo mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento, a dose média diária administrada foi de 406 ± 76 mg. Como consequência de uma taxa mais elevada tanto de descontinuações como de transferências para o braço alternativo de tratamento, somente 2% dos pacientes randomizados para IFN ainda estão recebendo tratamento de primeira linha. No braço de IFN, a retirada do consentimento (14%) foi a razão mais frequente para descontinuação da terapia de primeira linha, e a razão mais frequente para a transferência para o braço de mesilato de imatinibe foi intolerância grave ao tratamento (26%) e progressão da doença (14%)[8,9]. O objetivo primário de avaliação de eficácia do estudo foi a sobrevida livre de progressão. Define-se como progressão da doença, a ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão para a fase acelerada ou crise blástica (FA/CB), óbito, perda de RHC, ou RCM ou, em pacientes que não conseguiram atingir RHC, o aumento de leucócitos, apesar do tratamento terapêutico apropriado. Resposta citogenética Maior, resposta hematológica, resposta molecular (avaliação da doença residual mínima), tempo até a fase acelerada ou crise blástica e sobrevida foram os principais objetivos secundários de avaliação de eficácia. Os dados de resposta são apresentados na

Tabela 1[6,7,10].

Tabela 1. Estudo da resposta em LMC recentemente diagnosticada[6,7,8,10] (dados de 84 meses)

(Melhores taxas de resposta)	mesilato de imatinibe n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Resposta hematológica		
Taxa de RHC n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[IC de 95%]	[94,7%; 97,9%]	[52,4%; 60,8%]
Resposta citogenética		
Maior n (%)	490 (88,6%)	129 (23,3%)
[IC de 95%]	[85,7%; 91,1%]	[19,9%; 27,1%]
completa n (%)	456 (82,5%)	64 (11,6)
parcial n (%) [1]	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Resposta molecular		
Maior aos 12 meses (%)	40%*	2%*
Maior aos 24 meses (%)	54%	NA**

* < 0,001, teste exato de Fischer.

**dados insuficientes, somente dois pacientes com amostras disponíveis

Critérios de resposta hematológica (todas as respostas devem ser confirmadas após ≥ 4 semanas): leucócitos < 10 x 10^9/L, plaquetas < 450 x 10^9/L, mielócito + metamielócito < 5% no sangue, ausência de blastos e promielócitos no sangue, basófilos < 20%, ausência de comprometimento extramedular.

Critérios de resposta citogenética: completa (0% metáfases Ph^+), parcial (1-35%), Menor (36-65%) ou mínima (66-95%). A reposta citogenética Maior (0-35%) combina ambas as respostas completa e parcial [1].

Critérios de resposta molecular Maior: no sangue periférico, redução de ≥ 3 logaritmos na quantidade de transcritos de Bcr-Abl (medidos por ensaio de PCR por transcriptase reversa quantitativo em tempo real) comparado em relação a um valor basal padronizado.

As taxas de resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética Maior (RC*M*) e resposta citogenética completa

(RCC) no tratamento de primeira linha foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier, para os quais as não respostas foram censuradas na data do último exame. Usando este método, as taxas de resposta acumulativa estimada para o tratamento de primeira linha com mesilato de imatinibe são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Resposta acumulativa estimada para tratamento de primeira linha com mesilato de imatinibe

Meses em terapia	RHC (%)	RCM (%)	RCC (%)
12 meses	96,4%	84,6%	69,5%
24 meses	97,2%	89,5%	79,7%
36 meses	97,2%	91,1%	83,6%
48 meses	98,2%	91,9%	85,2%
60 meses	98,4%	91,9%	86,7%
84 meses	98,4%	91,9%	87,2%

Para análise dos resultados de longa duração, os pacientes randomizados para receber mesilato de imatinibe foram comparados aos pacientes randomizados para receber IFN. Os pacientes transferidos antes da progressão não foram censurados no momento da transferência, e os eventos que ocorreram nestes pacientes após a transferência foram atribuídos ao tratamento randomizado inicial.

Em sete anos de acompanhamento, havia 93 (16,8%) eventos com progressão no braço de mesilato de imatinibe: 37 (6,7%) envolvendo progressão para FA/CB, 31 (5,6%) envolvendo perda de RCM, 15 (2,7%) envolvendo perda de RHC ou aumento em leucócitos e 10 (1,8%) envolvendo óbitos não relacionados a LMC. Em contraste, houve 165 (29,8%) eventos no braço recebendo IFN + Ara-C dos quais 130 ocorreram durante o tratamento de primeira linha com IFN + Ara-C.

A taxa estimada para sobrevida livre de progressão aos 84 meses é 81,2% com IC de 95% (78, 85) no braço de mesilato de imatinibe e 60,6% (56, 5) no braço controle ($p < 0,001$) (Figura 1). As taxas anuais de progressão para mesilato de imatinibe foram 3,3% no primeiro ano após início do estudo, 7,5% no segundo ano e 4,8%, 1,7%, 0,8%, 0,3% e 2,0% no terceiro, quarto, quinto, sexto e sétimo ano, respectivamente.

A taxa estimada de pacientes livres de progressão para a fase acelerada ou crise blástica aos 84 meses foi significativamente mais alta no braço de mesilato de imatinibe comparado ao braço de IFN[6,7,10,11] (92,5%[12,13] versus 85,1%, $p < 0,001$[14,15]) (Figura 2). A taxa anual de progressão diminuiu com o tempo de terapia: taxas anuais de progressão da doença para fase acelerada ou crise blástica foram 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% e 0,4% do primeiro ao sétimo ano, respectivamente.

Figura 1. Tempo até a progressão (princípio ITT)

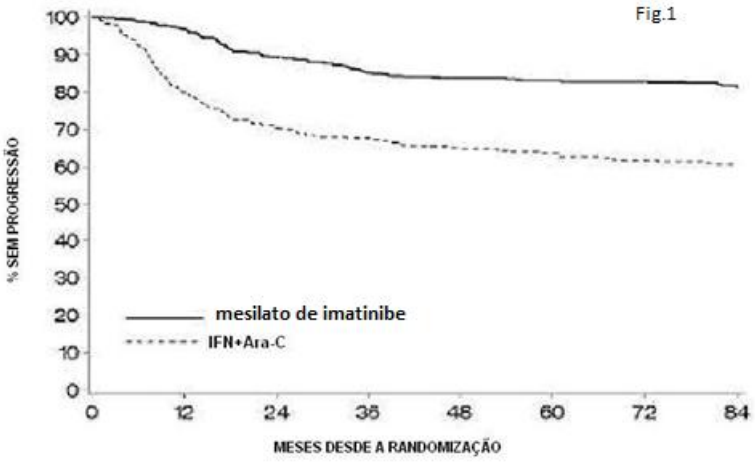
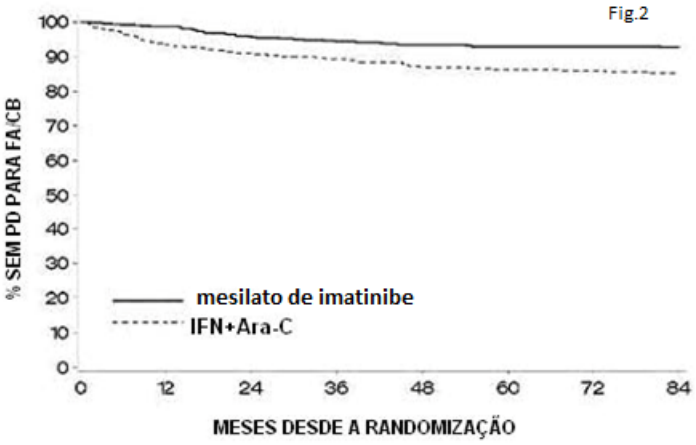


Figura 2. Tempo até a progressão para Fase Acelerada ou Crise Blástica (princípio ITT)



Um total de 71 (12,8%) e 85 (15,4%) pacientes foram a óbito nos grupos de mesilato de imatinibe e IFN + Ara-C, respectivamente. Aos 84 meses, a sobrevida global estimada é 86,4% (83, 90) vs 83,3% (80, 87) nos grupos randomizados de mesilato de imatinibe e IFN + Ara-C, respectivamente (p = 0,073, teste log rank). Este objetivo de tempo para o evento foi fortemente afetado pela alta taxa de transferência do grupo IFN + Ara-C para o grupo de mesilato de imatinibe. Além disso, um grande número de pacientes recebeu transplante de medula óssea (TMO) após a descontinuação do tratamento de estudo no grupo IFN + Ara-C (n = 66, 38 após transferência para mesilato de imatinibe) comparado com o grupo de mesilato de imatinibe (n = 50, 8 após transferência para IFN) na atualização de 84 meses. Quando censurados os 48 óbitos que ocorreram após o transplante de medula óssea, as taxas de sobrevida aos 84 meses foram 89,6 vs 88,1 (p=0,200, teste log rank). Apenas 31 óbitos (antes do TMO) do grupo de pacientes do mesilato de imatinibe (5,6%) foram atribuídos a LMC, comparado à 40 pacientes do grupo IFN + Ara-C (7,2%). Quando considerado apenas os óbitos relacionados à

LMC e desconsiderando quaisquer óbitos após TMO ou devido a quaisquer outras razões, as taxas estimadas de sobrevida aos 84 meses foram 93,6% vs 91,1% (p = 0,1, teste log rank). O efeito do tratamento com mesilato de imatinibe na sobrevida da fase crônica, em LMC recentemente diagnosticada, foi examinado em uma análise retrospectiva dos dados de mesilato de imatinibe[4] reportados acima com os dados primários em um outro estudo de fase III usando IFN + Ara-C (n = 325) em um esquema terapêutico idêntico[16]. Nesta publicação, a superioridade de mesilato de imatinibe sobre IFN + Ara-C em relação a sobrevida global foi comprovada (p < 0,001); dentro de 42 meses, 47 (8,5%) pacientes de mesilato de imatinibe e 63 (19,4%) pacientes de IFN + Ara-C foram a óbito.

O grau de resposta citogenética afetou claramente nos resultados de longa duração em pacientes sendo tratados com mesilato de imatinibe. Visto que uma estimativa de 96% dos pacientes com RCC e 93% dos pacientes com RCP (resposta citogenética parcial) aos 12 meses estavam livres de progressão para FA/CB aos 84 meses. Somente 81% dos pacientes sem RCM aos 12 meses estavam livres de progressão para LMC avançada aos 84 meses (p < 0,001 total, p = 0,25 entre RCC e RCP). Com base no marco de 18 meses, as estimativas foram 99%, 90% e 83%, respectivamente, incluindo também uma diferença estatisticamente significante entre RCC e RCP (p < 0,001)[17].

O monitoramento molecular representou uma informação prognóstica adicional importante. Para pacientes com RCC e redução de transcritos Bcr-Abl de pelo menos 3 logaritmos aos 12 meses, a probabilidade de permanecer livre de progressão de doença aos 60 meses foi numericamente maior quando comparados a pacientes que tiveram RCC e uma redução menor do que 3 log (95% vs 89%, p = 0,068), e significantemente maior quando comparados ao pacientes que não alcançaram RCC aos 12 meses (70%, p < 0,001). Considerando somente a progressão para FA/CB, as taxas estimadas sem evento foram 100%, 95% e 88%, respectivamente (p < 0,001 total, p = 0,007 entre RCC com e sem RMM – reposta molecular Maior). Considerando o marco de 18 meses, as taxas estimadas sem FA/CB aos 60 meses foram 100% para pacientes com RCC e RMM, 98% para pacientes com RCC, mas sem RMM e apenas 87% para pacientes sem RCC (p < 0,001 total, p = 0,105 entre RCC com e sem RMM)[6,10].

Neste estudo, foram permitidos escalonamentos de dose de 400 mg ao dia para 600 mg ao dia, e depois, de 600 mg ao dia para 800 mg ao dia. Após 42 meses de acompanhamento, 11 pacientes que atingiram uma resposta hematológica completa aos 3 meses e uma resposta citogenética Maior aos 12 meses, enquanto em uso de dose de 400 mg ao dia, tiveram perda confirmada (dentro de 4 semanas) de suas respostas citogenéticas. Entre estes 11 pacientes, 4 pacientes foram escalonados até 800 mg ao dia, 2 dos quais recuperaram resposta citogenética (1 parcial e 1 completa, o último também atingiu resposta molecular), enquanto que dos 7 pacientes nos quais a dose não foi escalonada, somente um recuperou resposta citogenética completa. A porcentagem de algumas reações adversas ao medicamento foi mais alta nos 40 pacientes nos quais a dose foi escalonada para 800 mg ao dia comparada com a população de pacientes antes do aumento da dose (n = 551). As reações adversas ao medicamento mais frequentes incluíram hemorragias gastrintestinais, conjuntivite e elevação de transaminases ou bilirrubina. Outras reações adversas ao medicamento foram reportadas com frequência menor ou igual[18].

A Qualidade de Vida (QdV) foi medida utilizando-se o instrumento validado FACT-BRM. Todos os domínios foram avaliados e revelaram escores significativamente mais elevados para o braço de mesilato de imatinibe comparado ao braço de IFN. Os dados de QdV mostraram que os pacientes mantêm seu bem-estar enquanto estão sendo tratados com mesilato de imatinibe[19].

Fase crônica, pós-falha à interferona: 532 pacientes foram tratados com uma dose inicial de 400 mg. Os pacientes foram distribuídos em três categorias principais: falha hematológica (29%), falha citogenética (35%) ou intolerância à

interferona (36%). Os pacientes haviam recebido previamente uma média de 14 meses de tratamento com interferona em doses ≥ 25 x 10^6 UI/semana e encontravam-se todos em fase crônica tardia, com um tempo médio de diagnóstico de 32 meses. A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta citogenética Maior (resposta citogenética completa + resposta citogenética parcial, ou seja, 0 a 35% de metáfases Ph^+ na medula óssea).

Neste estudo, 65% dos pacientes atingiram resposta citogenética Maior que foi completa em 53% dos pacientes (Tabela 2). Foi atingida resposta hematológica completa em 95% dos pacientes[3,20,21].

Fase acelerada: foram admitidos 235 pacientes com doença em fase acelerada. Os primeiros 77 pacientes iniciaram tratamento com 400 mg, o protocolo foi emendado subsequentemente para permitir a administração de doses mais elevadas e os 158 pacientes remanescentes iniciaram com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, relatada como resposta hematológica completa, sem evidência de leucemia (isto é, clareamento de blastos da medula e do sangue, mas sem recuperação total do sangue periférico como nas respostas completas), ou retorno à fase crônica da LMC. Foi atingida uma resposta hematológica confirmada em 71,5% dos pacientes (Tabela 3). Importante referir que, 27,7% dos pacientes também atingiram resposta citogenética Maior, a qual foi completa em 20,4% dos pacientes. Para os pacientes tratados com 600 mg, a estimativa atual para as medianas de sobrevida livre de progressão de doença e de sobrevida global foi de 22,9 e 42,5 meses, respectivamente. Em uma análise multivariada, a dose de 600 mg foi associada com a melhora do tempo para a progressão de doença, independente da contagem de plaquetas, blastos sanguíneos e hemoglobina ≥ 10g/L[2,20,22].

Crise blástica mieloide: foram admitidos 260 pacientes com crise blástica mieloide. Noventa e cinco pacientes (37%) haviam recebido quimioterapia prévia para tratamento de fase acelerada ou de crise blástica ("pacientes pré-tratados") enquanto que 165 (63%) não haviam recebido quimioterapia prévia ("pacientes não tratados"). Os primeiros 37 pacientes iniciaram o tratamento com a dose de 400 mg, o protocolo foi emendado subsequentemente para permitir a administração de doses mais elevadas e os 223 pacientes remanescentes iniciaram o tratamento com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica relatada como uma resposta hematológica completa, sem evidência de leucemia, ou retorno à fase crônica da LMC utilizando os mesmos critérios usados para o estudo em fase acelerada. Neste estudo, 31% dos pacientes atingiram resposta hematológica (36% em pacientes não tratados previamente e 22% tratados previamente). A taxa de resposta também foi mais elevada nos pacientes tratados com 600 mg (33%), quando comparados aos pacientes tratados com 400 mg (16%, p = 0,0220). A estimativa atual de sobrevida mediana dos pacientes não tratados e dos tratados previamente foi de 7,7 e 4,7 meses, respectivamente[1,20,11].

Tabela 3. Resposta em LMC

	Estudo 0110 Dados de 37 meses	Estudo 0109 Dados de 40,5 meses	Estudo 0102 Dados de 38 meses
	Fase crônica, Falha ao IFN	Fase acelerada	Crise blástica mieloide
	(n = 532)	(n = 235)	(n = 260)
	% de pacientes ($IC_{95\%}$)		
Resposta hematológica[1]	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)

Resposta hematológica completa (RHC)	95%	42%	8%
Sem evidência de leucemia (SEL)	Não aplicável	12%	5%
Retorno à fase crônica (RFC)	Não aplicável	17%	18%
Resposta citogenética Maior[2]	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Completa	53%	20%	7%
Parcial	12%	7%	8%

[1]Critérios de resposta hematológica (todas as respostas devem ser confirmadas após 4 semanas):

RHC: estudo 0110 [leucócitos < 10 x 10^9/L, plaquetas < 450 x 10^9/L, mielócito + metamielócito < 5% no sangue, ausência de blastos e promielócitos no sangue, basófilos < 20%, ausência de comprometimento extramedular] e nos estudos 0102 e 0109 [CAN ≥ 1,5 x 10^9/L, plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, ausência de blastos no sangue, blastos na medula óssea < 5% e ausência de doença extramedular].

SEL: mesmos critérios utilizados para a RHC, mas CAN ≥ 1 x 10^9/L e plaquetas ≥ 20 x 10^9/L (somente 0102 e 0109).

RFC: < 15% blastos na medula óssea e sangue periférico, < 30% blastos + promielócitos na medula óssea e no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, ausência de doença extramedular exceto no baço e no fígado (somente 0102 e 0109).

[2]Critérios de resposta citogenética:

Uma resposta citogenética Maior combina ambas as respostas citogenéticas completas e parciais: completas (0% metáfases Ph^+) e parciais (1-35%).

Pacientes pediátricos[29,30]: um total de 51 pacientes pediátricos com LMC recém diagnosticada e não previamente tratada em fase crônica participaram do estudo clínico de fase II, aberto, multicêntrico de braço único e foram tratados com mesilato de imatinibe 340 mg/m^2/dia. O tratamento com mesilato de imatinibe levou a uma resposta rápida em pacientes pediátricos com LMC recém diagnosticada com RHC de 78% após 8 semanas de terapia e uma resposta citogenética completa (RCC) de 65%, (comparável aos resultados em adultos) após 3 a 10 meses de tratamento.

Um total de 31 pacientes pediátricos, intensamente tratados previamente, (45% com TMO prévio e 68% recebendo múltiplos agentes quimioterápicos previamente) com LMC em fase crônica (n = 15) ou em crise blástica ou leucêmia linfoblástica aguda Ph^+ LLA (n = 16) participaram de um estudo clínico fase I de escalonamento de dose. Os pacientes foram tratados com mesilato de imatinibe com doses variando de 260 mg/m^2/dia, e 570 mg/m^2/dia. Dentre os 13 pacientes com LMC e dados de citogenética disponíveis, 7 (54%) e 4 (31%) alcançaram resposta citogenética completa e parcial, respectivamente, com taxa de RCM de 85%[32].

Estudos Clínicos em LLA Ph^+[23,33-37]

Um total de 851 pacientes com LLA Ph^+ recentemente diagnosticada ou com doença recidivada/refratária foram incluídos em 11 estudos clínicos, dos quais dez foram estudos não controlados e um estudo foi randomizado. Dos 851 pacientes,

93 eram pacientes pediátricos (incluindo 4 pacientes com mais de 18 e menos de 22 anos de idade) tratados em um estudo de fase III, aberto, multicêntrico e não randomizado[33].

LLA Ph$^+$ pacientes adultos recentemente diagnosticada

Em um estudo controlado (ADE10) de mesilato de imatinibe versus quimioterapia de indução em 55 pacientes recentemente diagnosticados com idade de 55 anos ou mais, mesilato de imatinibe foi usado como agente único e induziu uma taxa significantemente maior de resposta hematológica completa do que de quimioterapia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Quando a terapia de resgate com mesilato de imatinibe foi administrada em pacientes que não responderam ou que tiveram resposta pobre à quimioterapia, 9 (81,8%) de 11 pacientes atingiram uma resposta hematológica completa. Este efeito clínico foi associado com uma redução em transcritos BCR-ABL maior nos pacientes tratados com mesilato de imatinibe do que no braço de quimioterapia após 2 semanas de terapia (p = 0,02). Todos os pacientes receberam mesilato de imatinibe e quimioterapia de consolidação após indução e os níveis de transcritos BCR-ABL foram idênticos nos dois braços nas 8 semanas. Como esperado com base no desenho do estudo, nenhuma diferença foi observada na duração da remissão, sobrevida livre de doença ou sobrevida global, embora pacientes com resposta molecular completa e que permaneceram com doença residual mínima tiveram um resultado melhor em termos de duração da remissão (p = 0,01) e sobrevida livre de doença (p = 0,02).

Os resultados observados em uma população de 211 pacientes com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada em quatro estudos clínicos não controlados (AAU02, ADE04, AJP01 e AUS01) são consistentes com os resultados descritos acima, conforme demonstrado na Tabela 4. O mesilato de imatinibe, em combinação com quimioterapia de indução, resultou em uma taxa de resposta hematológica completa de 93% (147 de 158 pacientes avaliáveis) e em uma taxa de resposta citogenética Maior de 90% (19 de 21 pacientes avaliáveis). A taxa de resposta molecular completa foi 48% (49 de 102 pacientes avaliáveis).

Similarmente, em dois estudos clínicos não controlados (AFR09 e AIT04) nos quais 49 pacientes com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada com idade de 55 anos ou mais receberam mesilato de imatinibe combinado com esteroides com ou sem quimioterapia, houve uma taxa de resposta hematológica completa de 89% nessa população e uma taxa de resposta molecular completa de 26% em 39 pacientes avaliáveis. A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) excederam um ano e foram superiores ao controle histórico (SLD p < 0,001; SG p < 0,01) em três estudos (AJP01, AUS01 e AFR09).

Tabela 4. Efeito de mesilato de imatinibe (MI) em pacientes adultos com LLA Ph$^+$ recentemente diagnosticada

Estudo	**AAU02**	**ADE04**	**AJP01**	**AUS01**	**AFR09**	**AIT04**	**ADE10§**	
	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt	MI e Qt /esteroides	MI e esteroides	MI	Qt
		Coorte 2						
N (avaliável para Qt)	12	45	80	21	29	18	27	26

RHC (%)	58	95	96	95	72	100	96	50*
IC 95%	28 - 85	85 - 99	89 - 99	76 - 100	53 - 87	82 - 100	81 - 100	30 – 70
Controles históricos de RHC [Qt]			51 (p < 0,0001)	61 – 94 (p < 0,01)	29 (p = 0,003)			
N (geral)	24	47	80	20	30	19	28	27
1 ano de SLD (%)	ND	ND	61 ± 6	87	60	-	54	
média de SLD (m)	-	-	-	-	-	15	-	
1 ano de SG (%)	61 ± 13[&]	ND	76 ± 5	-	68	-	54	
2 ano de SG (%)	-	ND	-	75**	-	-	-	
média de SG (m)	-	-	-	-	-	20	-	

RHC = resposta hematológica completa

MI: mesilato de imatinibe

Qt = quimioterapia

m = meses

ND = não disponível

* p < 0,01

[§] após indução

** nos 20 primeiros pacientes recentemente diagnosticados e recidivados/refratários

[&] em todos pacientes, incluindo recentemente diagnosticados, pacientes recidivados e com LMC em crise blástica.

LLA Ph$^+$ pacientes pediátricos[33-37]: No estudo I2301, um total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens (incluindo 4 pacientes com mais de 18 e menos de 22 anos de idade) com LLA Ph$^+$ foram incluídos no estudo de fase III, aberto, multicêntrico, em coortes sequenciais (coorte 1 a 5) e não randomizado, e foram tratados com mesilato de imatinibe (340 mg/m^2/dia) em combinação com quimioterapia intensiva após terapia de indução. O mesilato de imatinibe foi administrado intermitentemente nos grupos de 1 a 5, com aumento da duração e diferença no tempo de início do tratamento com mesilato de imatinibe de grupo para grupo; grupo 1 recebeu a intensidade mais baixa e grupo 5 recebeu

a intensidade mais alto de mesilato de imatinibe (duração mais longa em dias com uso contínuo diário de mesilato de imatinibe durante o primeiro curso do tratamento quimioterápico). Exposição diária contínua a mesilato de imatinibe, iniciada precocemente no curso do tratamento, em combinação com quimioterapia nos pacientes do grupo 5 (n=50) melhorou a sobrevida livre de eventos (SLE) de 4 anos comparado aos controles históricos (n=120), que receberam quimioterapia padrão sem mesilato de imatinibe (69,9% vs. 31,6%, respectivamente). A sobrevida global estimada de 4 anos nos pacientes do grupo 5 foi 83,6% comparado a 44,8% nos controles históricos.

Estudos Clínicos em GIST metastático ou inoperável[24,25]

Foram conduzidos dois estudos de Fase III internacionais, randomizados e abertos (SWOG, EORTC) em pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou inoperáveis. O desenho destes dois estudos foi similar permitindo uma análise combinada pré-definida de segurança e eficácia. Um total de 1.640 pacientes foram recrutados nos dois estudos e randomizados 1:1 para receber 400 mg ou 800 mg oralmente uma vez ao dia continuadamente até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes no grupo de tratamento de 400 mg uma vez ao dia que tiveram progressão de doença foram permitidos migrar para receber o tratamento do grupo de 800 mg uma vez ao dia. Os estudos foram desenhados para comparar as taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre os grupos de dose. A idade mediana dos pacientes admitidos foi 60 anos (faixa entre 17 a 94 anos, idade 25 a 75 anos percentil 50 a 69). Homens compreenderam 58% dos pacientes admitidos. Todos os pacientes tiveram um diagnóstico patológico de GIST metastático ou inoperável CD117 positivo.

O objetivo primário dos dois estudos foi avaliar sobrevida livre de progressão (SLP), com um objetivo secundário de sobrevida global, (SG) em um estudo (EORTC) e sobrevida global com um objetivo secundário de SLP no outro estudo (SWOG). Foi conduzida uma análise planejada de ambas SG e SLP do conjunto de dados combinado destes dois estudos. Os resultados desta análise combinada são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Sobrevida global, Sobrevida livre de progressão e Taxas de resposta tumoral nos estudos clínicos de Fase III de GIST

	mesilato de imatinibe 400 mg	mesilato de imatinibe 800 mg	Total
	N=818	N=822	N=1.640
Sobrevida livre de progressão (meses)			
(mediana 50%)	18,9	23,2	21,0
(IC de 95%)	[17,4 – 21,2]	[20,8 – 24,9]	[19,4 – 22,5]
Sobrevida global (meses)	49,0	48,7	48,8

[IC de 95%]	[45,3 – 60,0]	[45,3 – 51,6]	[46,3 – 51,6]
Melhor resposta global tumoral			
Resposta completa (RC)	43 (5,3%)	41 (5,0%)	84 (5,1%)
Resposta parcial (RP)	377 (46,1%)	402 (48,9%)	779 (47,5%)
Não confirmada (NC)*	235 (28,7%)	224 (27,3%)	459 (28,0%)
Progressão da doença	103 (12,6%)	78 (9,5%)	181 (11,0%)
Indisponível	60 (7,3%)	77 (9,4%)	137 (8,4%)

* NC inclui pacientes com resposta não confirmadas, sem mudança e ausência de progressão de doença.

A mediana de acompanhamento para os estudos combinados foi de 37,5 meses (25 a 75 percentil 19 a 46 meses). Houve uma melhora estatisticamente significante na SLP no grupo de tratamento de 800 mg (23,2 meses [IC de 95%; 20,8 a 24,9]) comparada com o grupo de tratamento de 400 mg (18,9 meses [IC de 95%; 17,4 a 21,2]) (p = 0,03). Entretanto, não foram observadas diferenças na sobrevida global entre os grupos de tratamento (p = 0,98). A SLP global estimada para todos os 1.640 pacientes nestes estudos de Fase III foi de 21 meses [IC de 95%; 19,4 a 22,5] e a SG estimada de 48,8 meses [IC de 95%; 46,3 a 51,6]. 5,1% dos pacientes atingiram uma resposta completa confirmada e 47,5% atingiram uma resposta parcial. O tratamento em qualquer uma das doses foi geralmente bem tolerado e no geral 5,4% dos pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidade.

Pacientes que, após progressão da doença, migraram do grupo de tratamento 400 mg/dia para o grupo de tratamento de 800 mg/dia (n = 347) tiveram uma mediana de 3,4 meses e exposição média de 7,7 meses ao mesilato de imatinibe após migração. A sobrevida global de pacientes após migração foi de 14,3 meses [IC de 95%; 12,2 a 16,7] e 19,3% destes pacientes ainda estão vivos aos 48 meses.

Foi conduzido um estudo multinacional, randomizado, aberto, de fase II em pacientes com tumor estromal gastrintestinal (GIST) metastático ou inoperável. Neste estudo foram incluídos 147 pacientes, os quais foram randomizados para tratamento com 400 mg ou 600 mg por via oral uma vez ao dia, por até 36 meses. Estes pacientes tinham entre 18 e 83 anos e apresentavam diagnóstico patológico de GIST c-Kit-positivo, metastático e/ou inoperável.

A evidência primária de eficácia foi estabelecida com base nas taxas de resposta objetiva. Os tumores deviam ser mensuráveis em pelo menos um sítio da doença e a caracterização da resposta baseou-se nos critérios do Southwestern Oncology Group (SWOG).

Em um estudo, 83% dos pacientes atingiram tanto a resposta completa, resposta parcial ou doença estável. Os resultados estão apresentados na Tabela 6.

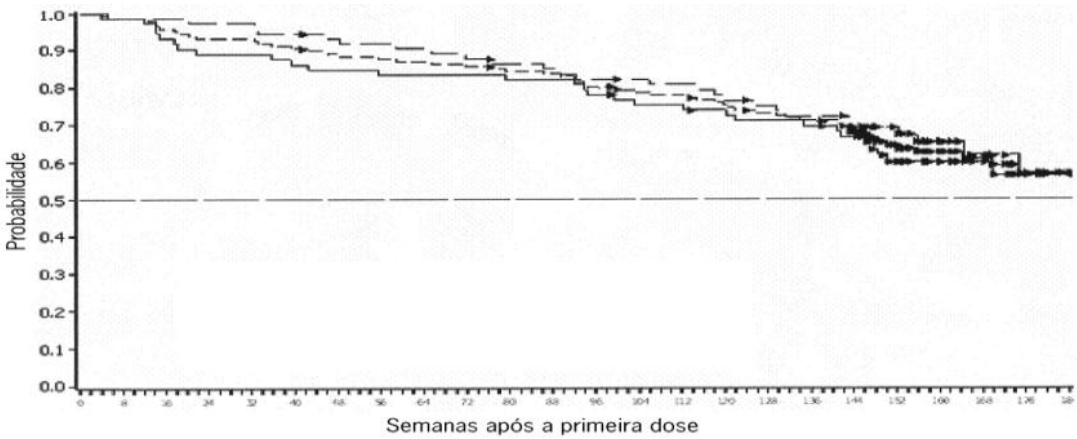
Tabela 6. Melhor resposta tumoral no estudo clínico STIB2222 (GIST)

	Todas as doses (n = 147)

	400 mg n = 73 600 mg n = 74
Melhor resposta	n (%)
Resposta completa	1 (0,7)
Resposta parcial	98 (66,7)
Doença estável	23 (15,6)
Progressão da doença	18 (12,2)
Não avaliável	5 (3,4)
Desconhecida	2 (1,4)

Não foram encontradas diferenças nas taxas de resposta entre os dois grupos de dosagem. Um número significante de pacientes que obteve estabilização da doença no momento da análise interina atingiu uma resposta parcial com o prolongamento do tratamento (mediana de acompanhamento de 31 meses). O tempo mediano para resposta foi de 13 semanas (IC de 95% 12 a 23). O tempo mediano para a falha de tratamento em respondedores foi de 122 semanas (IC de 95% 106 a 147), enquanto que na população geral do estudo foi de 84 semanas (IC de 95% 71 a 109). A mediana de sobrevida global não foi alcançada. A estimativa Kaplan-Meier para sobrevida após 36 meses de acompanhamento é de 68% (Figura 3). Adicionalmente, não há diferença da sobrevida entre pacientes que atingiram a doença estável e pacientes que atingiram a resposta parcial (Figura 4)[25].

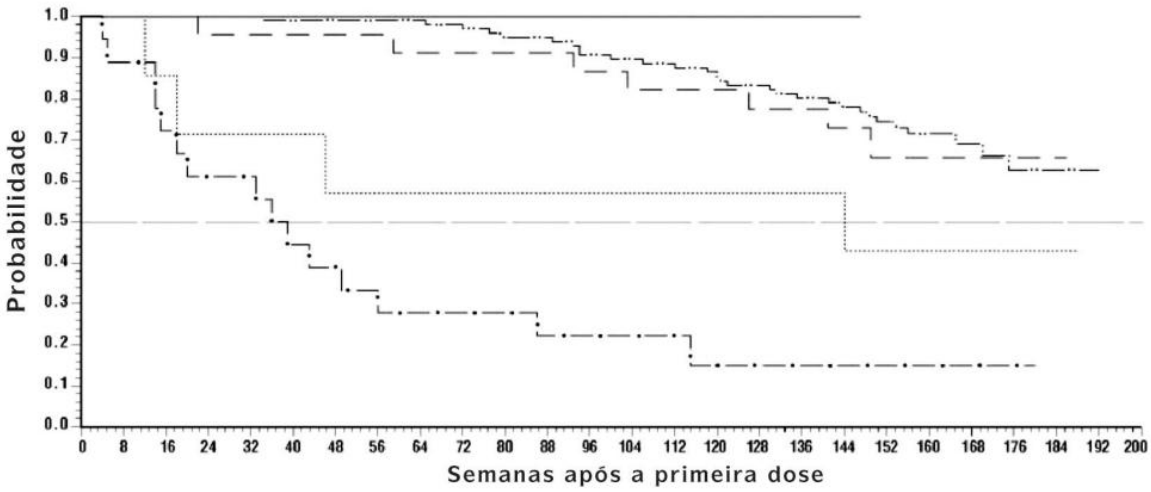
Figura 3: Estimativa Kaplan-Meier de sobrevida global desde o início do estudo por tratamento



		NÚMERO SOB RISCO				IC 95%	
TRATAMENTO	SEMANAS:	0	40	80	DURAÇÃO MEDIANA	LL	UL
400 MG ----------		73	63	60	N/A	150	N/A
600 MG — — — —		74	70	62	N/A	165	N/A
Total - - - - - - - - -		147	133	122	N/A	175	N/A

Hazard ratio: 0,852, teste log rank test p = 0,5537

Figura 4: Estimativa Kaplan-Meier de sobrevida global desde o início do estudo pela melhor resposta.



MELHOR RESPOSTA	SEMANAS	Nº SOB RISCO 0	40	80	DURAÇÃO MEDIANA	IC 95% LL	UL
CR		1	1	1	N/A	N/A	N/A
PR		98	97	92	N/A	N/A	N/A
SD		23	22	20	N/A	149	N/A
PD		18	8	5	38 Semanas	18	56
UNK		7	5	4	144 Semanas	18	N/A

Estudos Clínicos de Adjuvância em GIST[26,31]

Em adjuvância, mesilato de imatinibe foi investigado em um estudo clínico de Fase III controlado por placebo, de longa duração, duplo-cego, multicêntrico (Z9001) envolvendo 713 pacientes. A idade destes pacientes variou de 18 a 91 anos. Pacientes incluídos tiveram um diagnóstico histológico de GIST primário expressando proteína KIT por imuno-histoquímica e um tamanho de tumor $\geq$ 3 cm de dimensão no máximo, com ressecção macroscópica completa de GIST primário dentro de 14 a 70 dias antes do registro no estudo. Após ressecção de GIST primário, pacientes foram randomizados para um dos dois braços: mesilato de imatinibe com 400 mg/dia ou placebo por um ano.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevida livre de recorrência (SLR) definida como o tempo da data de randomização até a data de recorrência ou morte por qualquer causa.

O mesilato de imatinibe prolongou significativamente a SLR estando 75% dos pacientes livres de recorrência aos 38 meses no grupo de mesilato de imatinibe vs. 20 meses no grupo placebo (ICs de 95%; [30 não estimáveis]; [14 não estimáveis], respectivamente); (hazard ratio = 0,398 [0,259 a 0,610], p < 0,0001). Em um ano a SLR global foi significativamente melhor para mesilato de imatinibe (97,7%) vs. placebo (82,3%), (p < 0,0001) reduzindo, portanto, o risco de recorrência em aproximadamente 89% quando comparado com placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049 a 0,264]).

Um segundo estudo clínico aberto de fase III (SSG XVIII/AIO) comparou tratamento por 12 meses com mesilato de imatinibe versus tratamento por 36 meses em pacientes após ressecção cirúrgica de GIST e um dos seguintes: tumor com diâmetro > 5 cm e contagem mitótica >5/50 campos de grande aumento (CGA); ou diâmetro do tumor > 10 cm e qualquer contagem mitótica ou tumor de qualquer tamanho com contagem mitótica > 10/50 CGA ou tumores rompidos dentro da

cavidade peritoneal. Houve um total de 397 pacientes consentidos e randomizados no estudo (199 pacientes no braço de 12 meses e 198 pacientes no braço de 36 meses), a idade mediana foi de 61 anos (intervalo de 22 a 84 anos). O tempo mediano de acompanhamento foi 54 meses (da data de randomização até a data de corte), com um total de 83 meses entre o primeiro paciente randomizado e a data de corte.

O objetivo primário do estudo foi a SLR definida como o tempo da data de randomização até a data de recorrência ou morte por qualquer causa.

O tratamento com mesilato de imatinibe por trinta e seis (36) meses prolongou significativamente a SLR comparado ao tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses (com hazard ratio global = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001 e um hazard ratio de 0,42 [0,28, 0,61] além do mês 12) (Tabela 7, Figura 5). Houve 84 (42%) e 50 (25%) de eventos totais de SLR para os braços de tratamento por 12 meses e por 36 meses, respectivamente.

Adicionalmente, o tratamento com mesilato de imatinibe por trinta e seis (36) meses prolongou significativamente a sobrevida global (SG) comparado ao tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses (hazard ratio = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (Tabela 7, Figura 6). O número total de mortes foi 25 para o braço do tratamento por 12 meses e 12 para o braço de tratamento por 36 meses.

Tabela 7. Tratamento com mesilato de imatinibe por 12 meses e 36 meses (Estudo SSGXVIII/AIO)

	Braço do tratamento por 12 meses	**Braço do tratamento por 36 meses**
SLR	**%(IC)**	**%(IC)**
12 mes.	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mes.	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94)
36 mes.	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mes.	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mes.	47,9 (39.0-56.3)	65,6 (56,1-73,4)
Sobrevida		
36 mes.	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mes.	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mes.	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Figura 5. Estimativa Kaplan-Meier para objetivo primário de SLR (população ITT)

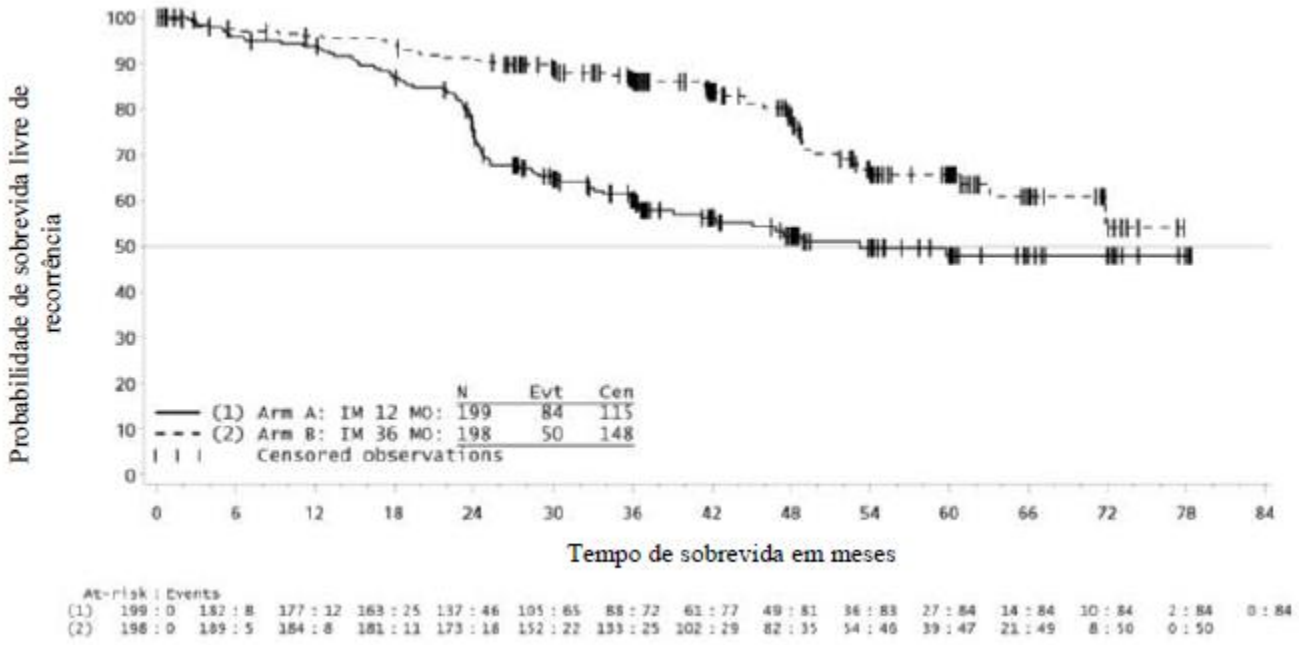
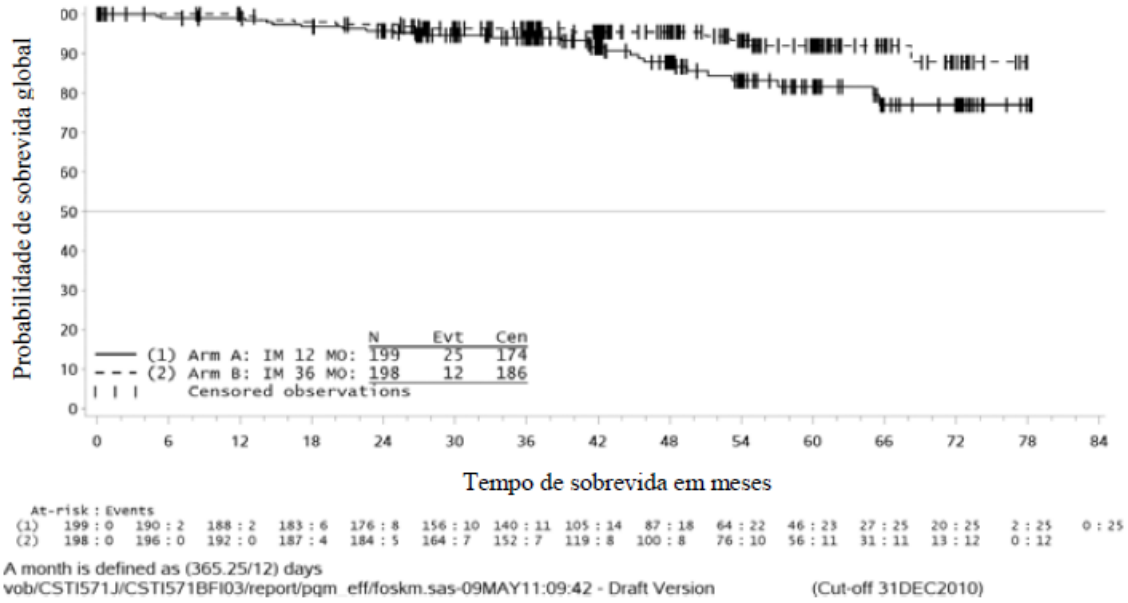


Figura 6. Estimativa Kaplan-Meier para sobrevida global (população ITT)



Estudos clínicos em insuficiência hepática

Em um estudo de pacientes com graus variados de insuficiência hepática (leve, moderada e grave -vide Tabela 8 abaixo, para classificação da função hepática), a exposição média ao imatinibe (AUC normalizada por dose) não aumentou comparada aos pacientes com função hepática normal. Neste estudo, 500 mg ao dia foi usado com segurança em pacientes

com insuficiência hepática leve e 300 mg ao dia foi usado em outros pacientes. Embora tenha-se utilizado somente a dose de 300 mg ao dia em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, a análise farmacocinética projeta que 400 mg pode ser usado com segurança[27] (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

Tabela 8: Classificação da função hepática

Insuficiência hepática	Testes de função hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSN SGOT: > LSN (pode ser normal ou < LSN se bilirrubina total for > LSN)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5-3,0 LSN SGOT: qualquer
Grave	Bilirrubina total: > 3-10 LSN SGOT: qualquer

LSN = limite superior da normalidade para a instituição

SGOT = transferase oxaloacética glutâmica sérica

Estudos clínicos em insuficiência renal

Em um estudo de pacientes com graus variáveis de disfunção renal (leve, moderada e grave – vide Tabela 9 abaixo para classificação da função renal), a exposição significativa a imatinibe (dose normalizada pela área sob a curva -AUC) aumentou 1,5 a 2,0 vezes comparada a pacientes com função renal normal, os quais apresentaram um nível elevado de glicoproteína-alfa ácida plasmática, uma proteína na qual o imatinibe se liga fortemente. Nenhuma relação entre a exposição de imatinibe e a gravidade da deficiência renal foi observada. Neste estudo, 800 mg por dia foram usados com segurança em pacientes com disfunção renal leve e 600 mg por dia foram usados em disfunção renal moderada. As doses de 800 mg não foram testadas em pacientes com disfunção renal moderada devido ao número limitado de pacientes admitidos. Da mesma maneira, apenas dois pacientes com disfunção renal grave foram admitidos nas doses baixas (100 mg) e as doses maiores não foram testadas. Nenhum dos pacientes em hemodiálise foi admitido neste estudo. Dados de literatura mostraram que uma dose diária de 400 mg foi bem tolerada em um paciente em hemodiálise com doença renal em estágio terminal. A farmacocinética de exposição plasmática neste paciente caiu dentro da faixa de valores de imatinibe e seus metabólitos CGP74588 observados em pacientes com função renal normal. A diálise não mostrou intervir na cinética plasmática do imatinibe. Como a excreção renal representa a menor via de eliminação do imatinibe, pacientes com insuficiência renal grave e em diálise poderiam receber tratamento de dose inicial de 400 mg. Entretanto, recomenda-se cautela com estes pacientes. A dose pode ser reduzida se houver intolerância, ou aumentada em caso de falta de eficácia[28] (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**" e "**Características farmacológicas**").

Tabela 9. Classificação da função renal

Disfunção renal	Testes de função renal
Leve	CCr = 40-59 mL/min
Moderada	CCr = 20-39 mL/min
Grave	CCr = < 20 mL/min

CCr = clearance (depuração) de creatinina

Referências Bibliográficas

1. Protocol 0102, A Phase II open-label study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Feb 01, Part IV, Volume 5, Page No.064.
2. Protocol 0109, A Phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI 571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive leukemia including acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and accelerated phase chronic myeloic leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Feb 01, Part IV, Volume 13, Page No.124.
3. Protocol 0110, A Phase II study to determine the efficacy and safety of STI571 in patients with chronic myeloid leukemia who are refractory to or intolerant of interferon-alpha. Novatis Pharma AG. Basel, Switzerland. 02 Feb 01, Part IV, Volume 23, Page No.276.
4. A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). Study No. CSTI571 0106. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 May 02, Part IV[1], Volume 1, Page No.111.
5. Study CSTI571 0106 Amendment 3, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Jan 02.
6. Clinical Overview to update GLIVEC/Gleevec labeling for the treatment of chronic myeloid leukaemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 06.
7. Study No. CSTI571 0106 A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase - Data update (cut-off 31-Jan-08): 84-month data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 20 Jun 08.
8. Study No. CSTI571 0106, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jul-03): 30-months data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Dec 03, Module 5, Volume 6, Section 5.3.5.1, Page No.1.
9. [Study No. CSTI571 0106] A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jan-06): 60-month data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Jul 06.

10. Study No. CSTI571 0106, A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with Newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase-Quantitative PCR analysis of Minimal Residual Disease (cut-off 31-Jul-03). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 27 Jul 04, Module 5, Volume 8, Section 5.3.5.1, Page No.7236.
11. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0102: A Phase II open-label study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Dec 02.
12. [Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, et al. (1997)] CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. Blood 90:4947-52.
13. Clinical Overview –GLIVEC® in the treatment of life threatening diseases known to be associated with one or more imatinibsensitive tyrosine kinases -Systemic Mastocytosis (SM) without the D816V c-Kit mutation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Feb 06.
14. Clinical Overview -GLIVEC® in the treatment of life threatening diseases known to be associated with one or more imatinibsensitive tyrosine kinases -Myelodisplastic / Myeloproliferative Diseases associated with PDGFR gene re-arrangement. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 05.
15. [Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, et al. (2003)] Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. Blood; 101(9):3391-7.
16. [Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al (2006)] Survival advantage from imatinib compared to the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic phase CML: historical comparison between two phase III trials. Blood; 108(5):1478-84.
17. Addendum -Study No. CSTI571 0106 A phase III of STI571 versus Interferon-alpha (IFN-alpha) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogeneous leukemia in chronic phase -Data update (cut-off 31-Jan-08): 84-month data, Additional analysis for BPI update. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 24 Nov 08.
18. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0106: A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+chronic myelogeneous leukemia in chronic phase-Evaluation of the efficacy and safety of dose increase of STI571 up to 800 mg daily (data cut-off 31-Jul-04). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 25 Nov 04, Module 5, Volume 10, Section 5.3.5.1, Page No.8207.
19. A phase III study of STI571 versus Interferon-α (IFN-α) combined with Cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): A quality of life report. Study No. CSTI571 0106. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 Jun 02, Part IV[1], Volume 14, Page No. 385.
20. Integrated summary of efficacy (studies 03001, 102, 109 110). Update (data cut-off 31 Jul 01). Novartis Pharma AG. Basle, Switzerland. 29 Apr 02, Part IV[1], Volume 15, Page No. 271.
21. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0110: A Phase II study to determine the efficacy and safety of STI571 in patients with chronic myeloid leukemia who are refractory to or intolerant of interferon-alpha. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 13 Dec 02.

22. Clinical Study Report Study No. CSTI571 0109: A phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in adults patients with Philadelphia chromosome positive leukemia including acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and accelerated phase chronic myeloid leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Dec 02.
23. Clinical Overview -GLIVEC® in the treatment of Ph+ acute lymphoblastic leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 Nov 05.
24. Study CSTI571B2222 "Open, Randomized, Phase II Study of STI571 in Patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal Stromal Tumors Expressing c-kit". Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Sep 01, Part IV, Volume 1, Page No.085.
25. Clinical Study Report Study No. CSTI571 B2222: An Open, randomized, phase II study of GLIVEC in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit. Novartis. 01 Sep 04, Module 5, Volume 12, Section 5.3.5.1, Page No.8493.
26. Clinical Overview to update Glivec/Gleevec labeling for adjuvant GIST indication. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 May 08.
27. A Phase I pharmacokinetic study of STI571 in patients with advanced malignancies and varying levels of liver dysfunction. NCI study number 5331. 29 October 2004, Module 5, Volume 2, Section 5.3.3.2, Page No.1.
28. Clinical Overview for Clinical Pharmacology update of the labelling for patients with renal impairment. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 Jul 06.
29. A Phase I, dose-finding study to determine the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles and to evaluate for anti-leukemic effects of STI571A in pediatric patients with Ph+ Leukemia. Study No. CSTI571A0103. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jun 02.
30. Clinical Overview for Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ Chronic Myeloid Leukemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 09 Mar 06.
31. Addendum – Study No. SSG XVIII/AIO/STI 571BFI03 Short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk for recurrence: A randomized Phase III Study -Data update (cut-off 31-Dec-10): 54-month data (median time). Novartis. 24 Jun 11.
32. 2.5 Clinical Overview – Rationale for changes to Basic Prescribing Information / Product Information – 5 year review. Novartis. 23 May 11.
33. Study CSTI571I2301. A Children's Oncology Group pilot study for the treatment of very high risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Novartis. Switzerland. 9 Jan 12.
34. Study CSTI571AIT07. An open-label, randomized phase II/III-study to compare the safety and efficacy of imatinib with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Novartis. Switzerland. 31 Oct 11.
35. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. Novartis. Switzerland. Apr 12.
36. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Pediatric Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Novartis. Switzerland. Apr 12.
37. Schultz K, Bowman P, Aledo A, et al (2009) Improved Early Event-Free Survival with Imatinib in Philadelphia

Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol; 27:5175-5181.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da tirosinoquinase BCR-ABL (**código ATC:** L01EA01).

Mecanismo de ação

O imatinibe é uma pequena molécula inibidora da proteína tirosinoquinase que inibe fortemente a atividade da tirosinoquinase (TK) BCR-ABL, bem como em diversos receptores TKs: KIT, o receptor do fator de célula tronco (SCF), codificado pelo protooncogene KIT, os receptores do domínio de discoidina (DDR1 e DDR2), o receptor do fator estimulante de colônia (CSF-1R) e os receptores alfa e beta do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). O imatinibe também pode inibir eventos celulares mediados pela ativação desses receptores quinases.

Farmacodinâmica

O imatinibe inibe fortemente o ponto de quebra da região Abelson (BCR-ABL) da proteína tirosinoquinase, seja *in vitro*, em nível celular ou *in vivo*. O composto inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose em linhagens celulares BCR-ABL positivas bem como em células leucêmicas novas de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia (Ph) positivo e leucemia linfoblástica aguda (LLA). Em ensaios de transformação de colônias celulares utilizando amostras ex vivo de sangue periférico e medula óssea, o imatinibe induz a inibição seletiva de colônias BCR-ABL positivas de pacientes com LMC.

In vivo, o composto demonstra atividade antitumoral como agente único em modelos animais utilizando células tumorais BCR-ABL positivas.

Adicionalmente, o imatinibe é um inibidor potente dos receptores da tirosinoquinase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), o KIT, e inibe os eventos celulares mediados pelos PDGF e SCF. *In vitro*, o imatinibe inibe a proliferação e induz a apoptose das células tumorais do estroma gastrintestinal (GIST), as quais expressam uma mutação de ativação do KIT. O imatinibe inibe a sinalização e a proliferação de células guiadas pelo PDGFR desregulado, KIT e pela atividade da ABL quinase.

Farmacocinética

A farmacocinética do mesilato de imatinibe foi avaliada ao longo de um intervalo posológico de 25 a 1.000 mg. Os perfis farmacocinéticos plasmáticos foram analisados no dia 1 e no dia 7 ou 28, quando as concentrações plasmáticas atingiram o estado de equilíbrio.

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta média para o imatinibe é 98%. O coeficiente de variação para a AUC (área sob a curva) plasmática do imatinibe está no intervalo de 40-60% após uma dose oral. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a taxa de absorção do imatinibe foi minimamente reduzida (redução de 11% na $C_{máx}$ e prolongamento do $t_{máx}$ em 1,5 h), com uma pequena redução na AUC (7,4%) quando comparada com as condições de jejum.

- Distribuição

Em concentrações de imatinibe clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 95% com base em experimentos *in vitro*, principalmente à albumina e à alfa-glicoproteína ácida, com uma baixa ligação às lipoproteínas.

- Biotransformação/metabolismo

O principal metabólito circulante em humanos é o derivado piperazínico N-desmetilado (CGP71588), o qual apresenta *in vitro* uma potência similar ao do composto original. A AUC (área sob a curva) plasmática para este metabólito foi de somente 16% da AUC do imatinibe. A ligação da proteína plasmática do metabólito N-desmetilado é similar àquela do composto original.

- Eliminação

Com base na recuperação do(s) composto(s) após uma dose oral de imatinibe marcado com ^{14}C, aproximadamente 81% da dose foi eliminada pelas fezes (68% da dose) e pela urina (13% da dose), no período de 7 dias. O imatinibe inalterado respondeu por 25% da dose (5% na urina, 20% nas fezes), sendo o restante metabólitos.

A meia-vida de eliminação aparente média estimada a partir do estudo PK de dose única foi de 13,5 horas. A meia-vida de todos os componentes marcados com ^{14}C no plasma foi de 41-72 horas.

- Farmacocinética plasmática

Após a administração oral em voluntários sadios, o $t_{1/2}$ foi de aproximadamente 18 h, sugerindo que uma dose diária é adequada. O aumento na AUC (área sob a curva) média com o aumento da dose foi linear e proporcional à dose no intervalo de 25-1.000 mg de imatinibe, após administração oral. Não houve alteração da cinética do imatinibe com a administração repetida e o acúmulo foi de 1,5-2,5 vezes, no estado de equilíbrio, quando administrado uma vez por dia.

- Farmacocinética em populações

Com base na análise da farmacocinética em populações, houve um pequeno efeito da idade sobre o volume de distribuição (aumento de 12% em pacientes com idade > 65 anos). É improvável que esta mudança seja clinicamente significativa. O efeito do peso corporal não *clearance* (depuração) do imatinibe é tal que, para um paciente pesando 50 kg, espera-se que o *clearance* (depuração) médio seja de 8,5 L/h, enquanto que para um paciente pesando 100 kg o *clearance* (depuração) irá aumentar para 11,8 L/h. Estas alterações não são consideradas suficientes para justificar um ajuste da dose com base no peso corporal. Não há diferenças entre homens e mulheres com relação à cinética de imatinibe.

A análise farmacocinética da população de pacientes do estudo de fase III (LMC recentemente diagnosticada) demonstrou que o efeito de covariante e medicação concomitante tanto no *clearance* (depuração) quanto no volume de distribuição, parecem ser menores e não suficientemente pronunciado para justificar ajuste de dose.

- Farmacocinética em pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Como em pacientes adultos, o imatinibe foi rapidamente absorvido após administração oral em pacientes pediátricos tanto nos estudos de fase I quanto de fase II. Doses de 260 e 340 mg/m^2 em crianças alcançaram a mesma exposição, respectivamente, às doses de 400 mg e 600 mg em pacientes adultos. A comparação de $AUC_{(0-24)}$ no Dia 8 e no Dia 1 no

nível de dose de 340 mg/m^2 revelou um acúmulo do medicamento de 1,7 vezes após repetições das doses únicas diárias. Com base na análise farmacocinética de uma amostragem populacional em pacientes pediátricos com desordens hematológicas (LMC, LLA Ph$^+$, ou outras desordens hematológicas tratadas com imatinibe), a eliminação ("*cleareance*") de imatinibe aumenta com o aumento da área da superfície corporal. Após corrigir para o efeito da área da superfície corporal, outros dados demográficos tais como idade, peso corporal e índice de massa corporal não tiveram efeitos clinicamente significativos na exposição de imatinibe. A análise confirmou que a exposição de imatinibe em pacientes pediátricos recebendo 260 mg/m^2 uma vez ao dia (não excedendo 400 mg uma vez ao dia) ou 340 mg/m^2 uma vez ao dia (não excedendo 600 mg uma vez ao dia) foram similares àquela em pacientes adultos que receberam imatinibe 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia.

- Insuficiência funcional orgânica

O imatinibe e os seus metabólitos não são excretados através dos rins numa extensão significativa. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada parecem apresentar uma exposição plasmática maior do que em pacientes com função renal normal. O aumento é aproximadamente de 1,5 a 2,0 vezes, correspondente a uma elevação de 1,5 vezes da glicoproteína alfa-ácida plasmática, à qual o imatinibe se liga fortemente. O *clearance* (depuração) do imatinibe é provavelmente similar entre pacientes com insuficiência renal e aqueles com função renal normal, uma vez que a excreção renal representa a menor via de eliminação do imatinibe (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**" e "**Farmacodinâmica**").

Embora os resultados da análise farmacocinética tenham mostrado que há variações consideráveis entre sujeitos, a exposição média ao imatinibe não aumentou em pacientes com graus variados de insuficiência hepática comparados a pacientes com função hepática normal (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Farmacodinâmica e farmacocinética**").

Dados de segurança pré-clínicos

O imatinibe foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, cardiogenicidade e toxicidade juvenil. Os órgãos-alvo associados à ação farmacológica do imatinibe incluem a medula óssea, o sangue periférico, os tecidos linfoides, as gônadas e o trato gastrintestinal. Outros órgãos-alvo incluem o fígado e os rins.

Nenhum órgão alvo novo foi identificado no desenvolvimento do estudo de toxicidade em ratos juvenis (dia 10 ao 70 pós-parto). No estudo de toxicidade juvenil, efeitos transitórios no crescimento e atraso na abertura vaginal e separação prepucial foram observados em aproximadamente 0,3 a 2 vezes na exposição pediátrica média na maior dose recomendada de 340 mg/m^2. Mortalidade, também foi observada em animais juvenis (em torno da fase de desmame) em aproximadamente 2 vezes na exposição pediátrica média na maior dose recomendada de 340 mg/m^2.

Os resultados encontrados em um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos recebendo 15, 30 e 60 mg/kg/dia de imatinibe demonstraram uma redução estatisticamente significativa na longevidade de machos que recebiam 60 mg/kg/dia e de fêmeas que recebiam doses maiores que 30 mg/kg/dia. Exames histopatológicos dos descendentes revelaram cardiomiopatia (em ambos os sexos), nefropatia progressiva crônica (fêmeas) e papiloma de glândula prepucial como causas principais das mortes ou razões para o sacrifício do animal. Os órgãos-alvo com lesões neoplásicas foram rins, bexiga urinária, uretra, glândulas prepucial e clitorial, intestino delgado, glândulas paratireoides, glândulas adrenais e estômago não glandular. Os níveis de efeitos não observados para os vários órgãos-alvo com lesões neoplásicas foram 30

mg/kg/dia para os rins, bexiga urinária, uretra, intestino delgado, glândulas paratireoides, glândulas adrenais e estômago não glandular e 15 mg/kg/dia para as glândulas prepucial e clitorial.

O papiloma/carcinoma de glândula prepucial/clitorial foi reportado com 30 e 60 mg/kg/dia, representando aproximadamente 0,5 a 4 ou 0,3 a 2,4 vezes a exposição humana diária (baseado na AUC) após uma dose de 400 mg/dia ou 800 mg/dia, respectivamente, e 0,4 a 3,0 vezes a exposição diária em crianças (baseado na AUC) a 340 mg/m^2. O adenoma/carcinoma renal, papiloma de bexiga urinária e uretra, adenocarcinomas do intestino delgado, adenomas das glândulas paratireoides, tumores medulares benignos e malignos das glândulas adrenais e papilomas/carcinomas do estômago não glandular foram observados a uma dose de 60 mg/kg/dia.

A relevância destes achados nos estudos de carcinogenicidade em ratos para humanos não é conhecida. Uma análise dos dados de segurança de estudos clínicos e relatos espontâneos de reações adversas não fornecem evidências de um aumento na incidência geral de malignidades em pacientes tratados com mesilato de imatinibe comparado com a incidência na população em geral.

As lesões não neoplásicas não identificadas na fase inicial dos estudos pré-clínicos foram no sistema cardiovascular, pâncreas, órgãos endócrinos e dentes. As alterações mais importantes incluíram hipertrofia e dilatação cardíaca, desenvolvendo sinais de insuficiência cardíaca em alguns animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando mesilato de imatinibe for administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas. Tome cuidado ao utilizar mesilato de imatinibe com rifampicina ou outros indutores potentes de CYP3A4, cetoconazol ou outros inibidores potentes de CYP3A4, substratos de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina ou pimozida) ou substratos de CYP2C9 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, varfarina e outros derivados cumarínicos) (vide "**Interações medicamentosas**").

Hipotireoidismo

Casos clínicos de hipotireoidismo foram relatados em pacientes submetidos à tireoidectomia e que estão recebendo reposição com levotiroxina durante tratamento com mesilato de imatinibe. Os níveis de Hormônio Estimulante da Tireóide devem ser monitorados nesses pacientes.

Hepatotoxicidade

Em pacientes com insuficiência hepática (leve, moderada e grave) recomenda-se monitoração cuidadosa da contagem sanguínea periférica e das enzimas hepáticas (vide "**Posologia e modo de usar**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

Quando mesilato de imatinibe é combinado com esquemas de quimioterapia de alta dose, tem sido observada toxicidade hepática transitória na forma de elevação de transaminase e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, relatos incomuns de insuficiência hepática aguda têm sido observados. A monitoração da função hepática é recomendada em circunstâncias que o mesilato de imatinibe é combinado com esquemas de quimioterapia também conhecido por serem associados com

disfunção hepática (vide "**Reações adversas**").

Retenção de líquidos

Foram relatadas ocorrências de retenção hídrica grave (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascite e edema superficial) em aproximadamente 2,5% dos pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada que tomaram mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se monitoração regular do peso corporal dos pacientes. Um aumento rápido e inesperado do peso deve ser cuidadosamente investigado e, se necessário, devem ser tomados os cuidados de suporte e as medidas terapêuticas apropriadas. Em estudos clínicos, houve um aumento na incidência destes eventos em pacientes idosos e naqueles com história prévia de doença cardíaca.

Pacientes com doença cardíaca ou insuficiência renal

Pacientes com doença cardíaca, fatores de risco para insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorados e qualquer paciente com sinais ou sintomas consistentes de insuficiência cardíaca ou renal deve ser avaliado e tratado.

Hemorragia gastrointestinal

No estudo clínico de Fase III em pacientes com GIST metastático ou inoperável, 211 pacientes (12,9%) relataram hemorragia de Grau 3/4 em qualquer lugar. No estudo clínico de Fase II em pacientes com GIST não ressecável e/ou metastático (estudo B2222), foi relatada hemorragia gastrintestinal em oito pacientes (5,4%) e hemorragias no local do tumor em quatro pacientes (2,7%). As hemorragias tumorais foram intra-abdominais ou intra-hepáticas, dependendo da localização anatômica das lesões tumorais. A localização gastrintestinal de tumores pode ter contribuído para o sangramento gastrintestinal nesta população de pacientes reportada. Além disso, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE), uma causa rara de hemorragia gastrintestinal, foi relatada na experiência pós-comercialização em pacientes com LMC, LLA e outras doenças. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas gastrintestinais no início e durante a terapia com mesilato de imatinibe. Quando necessário, deve-se considerar a descontinuação da terapia com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Síndrome da lise tumoral

Casos de síndrome de lise tumoral (SLT) foram relatados em pacientes tratados com mesilato de imatinibe. Devido à possível ocorrência de SLT, correção de desidratação clinicamente significativa e tratamento de altos níveis de ácido úrico são recomendados antes do início do tratamento com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Reativação da hepatite B

A reativação da hepatite B pode ocorrer em pacientes que são portadores crônicos do vírus após receberem um inibidor da tirosina quinase BCR-ABL (ITQ), tal como o imatinibe. Alguns casos envolvendo medicamentos da classe dos ITQ BCR-ABL resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, acarretando em transplante de fígado ou desfecho fatal (vide "**Reações adversas**").

Os pacientes devem ser testados para infecção da hepatite B antes de iniciar o tratamento com mesilato de imatinibe. Os pacientes atualmente em uso de mesilato de imatinibe devem realizar o teste de valor basal para infecção da hepatite B, a

fim de identificar portadores crônicos do vírus. Especialistas em doenças do fígado e no tratamento da hepatite B devem ser consultados antes do tratamento ser iniciado em pacientes com sorologia positiva para hepatite B (incluindo àqueles com doença ativa) e para pacientes cujo teste foi positivo para infecção da hepatite B durante o tratamento. Portadores do vírus da hepatite B que requerem tratamento com mesilato de imatinibe devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de infecção ativa da hepatite B durante o tratamento e por vários meses após a descontinuação do tratamento.

Exames laboratoriais

Durante a terapia com mesilato de imatinibe, devem ser realizadas regularmente contagens sanguíneas completas. O tratamento de pacientes com LMC com mesilato de imatinibe foi associado à neutropenia ou trombocitopenia. Contudo, a ocorrência destas citopenias é dependente do estágio em que a doença está sendo tratada e são mais frequentes em pacientes com LMC em fase acelerada ou crise blástica, quando comparadas com pacientes com LMC em fase crônica. Como recomendado no item "Posologia e modo de usar", o tratamento com mesilato de imatinibe pode ser interrompido ou a dose pode ser reduzida.

Função hepática

A função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina) deve ser monitorada regularmente nos pacientes que recebem mesilato de imatinibe. Como recomendado nos itens "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas ao medicamento não hematológicas", estas anomalias laboratoriais devem ser controladas com redução da dose de mesilato de imatinibe e/ou interrupção do tratamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Função renal

Não há excreção renal significativa de mesilato de imatinibe e de seus metabólitos. Sabe-se que o *clearance* (depuração) da creatinina diminui com a idade, e a idade não afetou significativamente a cinética do mesilato de imatinibe. Em pacientes com disfunção renal, a exposição plasmática de imatinibe parece ser maior que em pacientes com função renal normal, provavelmente devido ao aumento do nível plasmático de glicoproteína-alfa ácida, uma proteína que se liga ao imatinibe nestes pacientes. Não há nenhuma correlação entre a exposição de imatinibe e o grau de insuficiência renal, o qual é determinado pela medida do *clearance* (depuração) de creatinina (CCr), entre pacientes com insuficiência renal leve (CCr: 40 à 59 mL/min) e grave (CCr: < 20 mL/min). Entretanto, como recomendado no item “Posologia e modo de usar”, a dose inicial de mesilato de imatinibe pode ser reduzida se houver intolerância.

O tratamento a longo prazo com mesilato de imatinibe pode estar associado a um declínio clinicamente significativo da função renal. A função renal deve, portanto, ser avaliada antes do início da terapia com mesilato de imatinibe e monitorada de perto durante a terapia, com especial atenção para aqueles pacientes que apresentam fatores de risco para disfunção renal. Se a disfunção renal for observada, a conduta apropriada e o tratamento devem ser iniciados de acordo com as diretrizes de tratamento padrão.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Foram relatados casos de retardamento do crescimento em crianças e pré-adolescentes tomando mesilato de imatinibe. Os efeitos a longo prazo do tratamento prolongado com mesilato de imatinibe no crescimento em crianças é desconhecido. Portanto, é recomendado um monitoramento cauteloso do crescimento de crianças tratadas com mesilato de imatinibe (vide "**Reações adversas**").

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Relatos de acidentes com veículos motorizados com pacientes recebendo mesilato de imatinibe foram recebidos. Embora a maioria destes relatos não sejam suspeitos de terem sido causados por mesilato de imatinibe, os pacientes devem ser alertados que podem ocorrer efeitos indesejáveis como tontura, turvação visual ou sonolência durante o tratamento com mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se cautela para dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo de risco

O mesilato de imatinibe pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida, com base nos resultados de estudos de reprodução animal. Não há estudos clínicos sobre o uso de mesilato de imatinibe em mulheres grávidas. Há relatos de pós-comercialização de abortos espontâneos e anomalias congênitas infantis de mulheres que utilizaram mesilato de imatinibe. Estudos de reprodução em ratos demonstraram que o mesilato de imatinibe induziu teratogenicidade (aumento da incidência de anomalias congênitas) após exposição pré-natal ao mesilato de imatinibe em doses iguais à dose humana máxima recomendada de 800 mg/dia com base na área da superfície corporal.

Este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado ultrapassar o potencial risco para o feto. Se usado durante a gravidez, a paciente deve ser informada sobre o potencial risco ao feto.

O mesilato de imatinibe enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dados

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, as fêmeas grávidas receberam doses orais de mesilato de imatinibe até 100 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese.

Em ratos, o mesilato de imatinibe foi teratogênico a 100 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima humana de 800 mg/dia com base na área de superfície corporal), o número de fetos com encefalocele e exencefalia foi maior do que os valores de controle e estes achados foram associados a ossos cranianos ausentes ou subdesenvolvidos. Menores pesos corporais médios fetais foram associados com ossificação esquelética retardada.

Em coelhos, em doses 1,5 vezes superiores à dose máxima humana de 800 mg/dia com base na superfície corporal, não foram observados efeitos nos parâmetros reprodutivos em relação aos locais de implantação, número de fetos vivos, razão sexual ou peso fetal. Os exames dos fetos não revelaram quaisquer alterações morfológicas relacionadas com o fármaco.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, as ratas grávidas receberam doses orais de mesilato de

imatinibe durante a gestação (organogênese) e lactação até 45 mg/kg/dia. Cinco animais desenvolveram um corrimento vaginal vermelho no grupo de 45 mg/kg/dia nos dias 14 ou 15 de gestação, cuja significância é desconhecida, uma vez que todas as fêmeas produziram ninhadas viáveis e nenhuma delas aumentou a perda pós-implantação. Outros efeitos maternos observados apenas na dose de 45 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose máxima em humanos de 800 mg/dia com base na área de superfície corporal) incluiu aumento no número de filhotes natimortos e filhotes morrendo entre os dias 0 e 4. Na descendência F1 com este mesmo nível de dose, os pesos corporais médios foram reduzidos desde o nascimento até o sacrifício terminal e o número de leitos que atingiram o critério para separação prepucial foi ligeiramente diminuído. Não houve outros efeitos significativos em parâmetros de desenvolvimento ou testes comportamentais. A fertilidade de F1 não foi afetada, mas os efeitos reprodutivos foram observados em 45 mg/kg/dia, incluindo um aumento no número de reabsorções e uma diminuição no número de fetos viáveis.
O NOEL para ambos os animais maternos e a geração F1 foi de 15 mg/kg/dia.

Lactação

Resumo de risco

Tanto o imatinibe quanto seu metabólito ativo podem ser transferidos para o leite humano. Entretanto, como os efeitos da exposição de bebês a doses baixas de imatinibe são desconhecidos devido ao potencial para reações adversas graves a medicamentos na criança amamentada, a amamentação não é recomendada durante o tratamento e durante pelo menos 15 dias após a interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe.

Dados humanos

A razão leite/plasma foi determinada sendo 0,5 para imatinibe e 0,9 para o metabólito, sugerindo uma maior distribuição do metabólito no leite. Considerando a concentração combinada de imatinibe e do metabólito e a dose diária máxima de leite ingerida pelo bebê, seria esperada uma exposição total (aproximadamente 10% de uma dose terapêutica).

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Mulheres

As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a usar um contraceptivo altamente efetivo durante o tratamento (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) e durante pelo menos 15 dias após interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe.

Infertilidade

Estudos em humanos do sexo masculino recebendo mesilato de imatinibe e seus efeitos na fertilidade e espermatogênese masculina não foram realizados. Pacientes do sexo masculino preocupados com sua fertilidade durante o tratamento com mesilato de imatinibe devem consultar o seu médico (vide "**Dados de segurança pré-clínicos**"). A fertilidade não foi afetada no estudo de fertilidade pré-clínico e de desenvolvimento embrionário inicial, embora testículos menores e peso

do epidídimo, bem como um reduzido número de espermatozóides móveis foram observados em ratos machos tratados com doses elevadas. No estudo pré e pós-natal em ratos a fertilidade nos descendentes de primeira geração também não foi afetada pelo mesilato de imatinibe.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de imatinibe:

As substâncias que são indutoras da atividade do CYP3A4 (ex.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como Erva de São João) podem reduzir significativamente a exposição ao mesilato de imatinibe. O pré-tratamento de 14 voluntários sadios com doses múltiplas de rifampicina, 600 mg diariamente por 8 dias, seguido por dose única de 400 mg de mesilato de imatinibe, aumentou 3,8 vezes o *clearance* (depuração) da dose oral de mesilato de imatinibe (intervalo de confiança de 90% = 3,5 a 4,3 vezes), que representa redução média na $C_{máx}$, $AUC_{(0-24)}$ e $AUC_{(0-inf)}$ de 54%, 68% e 74% dos respectivos valores sem tratamento com rifampicina. Resultados similares foram observados em pacientes com gliomas malignos tratados com mesilato de imatinibe enquanto recebiam medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (DAEIEs) tais como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital e primidona. A AUC plasmática para imatinibe foi reduzida em 73% se comparada a pacientes que não recebiam DAEIEs. Em dois estudos publicados, a administração concomitante de mesilato de imatinibe e um produto contendo erva de São João levou a uma redução de 30 a 32% na AUC de mesilato de imatinibe. Em pacientes para os quais rifampicina ou outros indutores da CYP3A4 são indicados, deve-se considerar agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de indução enzimática.

Outras interações que podem afetar a exposição ao mesilato de imatinibe ou outros medicamentos

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de imatinibe:

As substâncias que inibem a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (ex.: cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) poderiam diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de imatinibe. Houve um aumento significativo na exposição ao imatinibe (a $C_{máx}$ e a AUC médias do imatinibe aumentaram em 26% e 40%, respectivamente) em indivíduos sadios, quando administrado concomitantemente com uma dose única de cetoconazol (um inibidor do CYP3A4). Deve-se ter cautela, quando administrar mesilato de imatinibe com inibidores da família do CYP3A4.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo mesilato de imatinibe:

O mesilato de imatinibe aumenta a $C_{máx}$ e a AUC média da sinvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respectivamente, indicando uma inibição de CYP3A4 pelo mesilato de imatinibe. Portanto, recomenda-se cautela quando administrar mesilato de imatinibe concomitantemente com substratos de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (ex.: ciclosporina ou pimozida). O mesilato de imatinibe pode aumentar a concentração plasmática de outros

medicamentos metabolizados pela CYP3A4 (ex.: triazolo-benzodiazepinas, di-hidropiridina, bloqueadores dos canais de cálcio, determinados inibidores da HMG-CoA redutase, como as estatinas, etc).

O mesilato de imatinibe também inibe a atividade *in vitro* da CYP2C9 e CYP2C19. O prolongamento do tempo de protrombina foi observado após a administração concomitante com varfarina. Portanto, quando administradas cumarinas, é necessária a monitoração do tempo de protrombina de curto prazo, no início e no fim da terapia com mesilato de imatinibe e por ocasião da alteração da dose. Alternativamente, o uso de heparina de baixo peso molecular deve ser considerado.

In vitro, o mesilato de imatinibe inibe a atividade da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 em concentrações semelhantes às que afetam a atividade do CYP3A4. O mesilato de imatinibe na dose de 400 mg duas vezes ao dia teve um efeito inibitório fraco no metabolismo do metoprolol mediado pela CYP2D6, com a $C_{máx}$ e AUC de metoprolol sendo aumentadas em aproximadamente 23%. A coadministração de mesilato de imatinibe com substratos da CYP2D6, tais como metoprolol, não parece ser um fator de risco para interações medicamento-medicamento e um ajuste de dose pode ser desnecessário.

In vitro, o mesilato de imatinibe inibe a via do acetaminofeno o-glicuronídeo (Ki 58,5 microM).

A coadministração de mesilato de imatinibe (400 mg/dia, durante oito dias) com acetaminofeno/paracetamol (1.000 mg em dose única no dia oito) em pacientes com LMC não resultou em qualquer alteração na farmacocinética do acetaminofeno/paracetamol.

A farmacocinética do mesilato de imatinibe não foi alterada na presença de dose única de acetaminofeno/paracetamol.

Não existem dados de farmacocinética ou de segurança sobre o uso concomitante de mesilato de imatinibe em doses > 400 mg/dia ou sobre o uso crônico concomitante de acetaminofeno/paracetamol e mesilato de imatinibe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de mesilato de imatinibe 100 mg e 400 mg devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC) e protegidos da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/Características organolépticas

Comprimido de 100 mg: comprimido revestido, biconvexo, sem sulco, amarelo escuro a laranja acastanhado. Comprimido de 400 mg: comprimido revestido oblongo, biconvexo, amarelo escuro a laranja acastanhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e sarcomas, conforme apropriado.

A dose prescrita deve ser administrada oralmente, durante uma refeição e um copo grande de água para minimizar os riscos de distúrbios gastrointestinais. Doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas uma vez ao dia, enquanto que a dose diária de 800 mg deve ser administrada em 400 mg duas vezes ao dia, de manhã e à noite. O limite máximo diário de administração do medicamento não deve exceder a dose diária recomendada de acordo com indicações específicas. Por exemplo, se houver administração concomitante de medicamentos indutores da enzima CYP3A4, um aumento da dose de mesilato de imatinibe de pelo menos 50% é permitido.

Para pacientes que não conseguem deglutir os comprimidos revestidos, pode dissolvê-los em um copo de água ou suco de maçã. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado num volume apropriado de bebida (aproximadamente 50 mL para um comprimido de 100 mg, e 200 mL para um comprimido de 400 mg) e misturado com uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

O tratamento deve prosseguir desde que o paciente continue a ser beneficiado.

O monitoramento da resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com LMC Ph^+ deve ser rotineiramente realizado e quando o tratamento for modificado, para identificar resposta subótima, perda de resposta ao tratamento, baixa adesão do paciente, ou possível interação medicamentosa. Os resultados do monitoramento devem orientar a conduta adequada do paciente com LMC.

População alvo geral

- Posologia para LMC em pacientes adultos

A dosagem recomendada de mesilato de imatinibe é 400 mg/dia para pacientes adultos com LMC em fase crônica e 600 mg/dia para pacientes em fase acelerada ou em crise blástica (independente de ser primeira ou segunda linha de tratamento).

Um aumento na dose, de 400 mg para 600 mg ou 800 mg em pacientes com a doença em fase crônica, ou de 600 mg para um máximo de 800 mg ao dia em pacientes em fase acelerada ou em crise blástica, pode ser considerado na ausência de reações adversas graves ao medicamento e de trombocitopenia ou neutropenia grave não relacionadas à leucemia, nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (a qualquer tempo); falha em atingir resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento; falha em atingir resposta citogenética após 12 meses de tratamento; ou perda da resposta hematológica e/ou citogenética previamente atingidas.

- Posologia para LMC em pacientes pediátricos (>2 anos de idade)

A dosagem para pacientes pediátricos deve ser feita com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose de 340 mg/m^2 por dia é recomendada para pacientes pediátricos com LMC em fase crônica e LMC em fase avançada (não excedendo a dose total de 800 mg). O tratamento pode ser administrado como uma dose diária ou, alternativamente, a dose diária pode ser dividida em duas administrações - uma pela manhã e uma pela noite. A recomendação de dose é atualmente baseada num pequeno número de pacientes pediátricos (ver itens "**2. Resultados de Eficácia**" e "**3. Características Farmacológicas**"). Não há experiência com o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

O aumento de dose de 340 mg/m^2 por dia para 570 mg/m^2 por dia (não exceder a dose total de 800 mg) pode ser considerada em crianças na ausência de reações adversas severas e neutropenia ou trombocitopenia severa não relacionada com a leucemia nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (a qualquer momento); falha para atingir resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento; falha na obtenção de uma resposta citogenética após 12 meses de tratamento; ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética previamente alcançada. Os pacientes devem ser monitorados durante o escalonamento de dose, dado o potencial para uma maior incidência de reaões adversas em dosagens mais altas.

- Posologia para LLA Ph$^+$ em pacientes adultos

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é 600 mg/dia para pacientes adultos com LLA Ph$^+$.

- Posologia para LLA Ph$^+$ em pacientes pediátricos (>1 anos de idade)

A dosagem para pacientes pediátricos deve ser feita com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose de 340 mg/m^2 por dia é recomendada para pacientes pediátricos com LLA Ph+ (não excedendo a dose total de 600 mg).

-Posologia para GIST em pacientes adultos

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é 400 mg/dia para pacientes adultos com GIST não operável e/ou metastático.

Um aumento na dose administrada ao paciente, de 400 mg para 600 mg ou 800 mg, pode ser considerado na ausência de reações adversas ao medicamento, se as avaliações tiverem demonstrado uma resposta insuficiente à terapia.

A dose recomendada de mesilato de imatinibe é de 400 mg/dia para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST. A duração mínima recomendada do tratamento é de 36 meses. A duração ótima de tratamento no esquema de adjuvância com mesilato de imatinibe não é conhecida.

Ajustes de dose em decorrência de reações adversas ao medicamento

Reações adversas ao medicamento não hematológicas

Caso se desenvolva uma reação adversa ao medicamento não hematológica grave com a utilização de mesilato de imatinibe, o tratamento deve ser interrompido até o evento ser resolvido. Depois disso, o tratamento pode ser reiniciado conforme apropriado, dependendo da gravidade inicial da reação.

Caso ocorra aumento dos níveis de bilirrubina > 3 x o limite superior da normalidade (LSN) ou dos níveis de transaminases hepáticas > 5 x LSN, o tratamento com mesilato de imatinibe deve ser descontinuado até que os níveis de bilirrubina retornem a valores < 1,5 x LSN e os níveis de transaminases a valores < 2,5 x LSN. O tratamento com mesilato de imatinibe poderá então continuar numa dose diária menor. Em adultos, a dose deve ser reduzida de 400 mg para 300 mg ou a dose de 600 mg para 400 mg ou a dose de 800 mg para 600 mg e, em crianças, de 340 para 260 mg/m^2 por dia.

Reações adversas ao medicamento hematológicas

A redução da dose ou a interrupção do tratamento para neutropenia e trombocitopenia graves são recomendadas tal como indicado na tabela abaixo.

Ajustes da dose em decorrência de neutropenia e trombocitopenia

LMC em fase crônica e GIST (dose inicial 400 mg)	CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1,5 x 10^9/L e as plaquetas ≥ 75 x 10^9/L. 2. Reiniciar o tratamento com mesilato de imatinibe na dose anterior (de antes da reação adversa grave ao medicamento). 3. Se houver recorrência de CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir a etapa 1 e reiniciar mesilato de imatinibe em dose reduzida de 300 mg.
LMC pediátrico em fase crônica (dose de 340 mg/m2)	CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1,5 x 10^9/L e as plaquetas ≥ 75 x 10^9/L. 2. Reiniciar o tratamento com mesilato de imatinibe na dose anterior (de antes da reação adversa grave ao medicamento). 3. Se houver recorrência de CAN < 1,0 x 10^9/L e/ou plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir a etapa 1 e reiniciar mesilato de imatinibe em dose reduzida de 260 mg/m^2.
LMC em fase acelerada e em crise blástica e LLA Ph^+ (dose inicial 600 mg[c])	[a]CAN < 0,5 x 10^9/L e/ou plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Verificar se a citopenia está relacionada à leucemia (por aspirado ou por biópsia de medula óssea). 2. Se a citopenia não estiver relacionada à leucemia, reduzir a dose de mesilato de imatinibe para 400 mg[b]. 3. Se a citopenia persistir por 2 semanas, reduzir para 300 mg[d]. 4. Se a citopenia persistir por 4 semanas e ainda assim não estiver relacionada à leucemia, suspender mesilato de imatinibe até CAN ≥ 1 x 10^9/L e plaquetas ≥ 20 x 10^9/L, depois, reiniciar o tratamento com dose de 300 mg[d].
CAN = contagem absoluta de neutrófilos [a] ocorrendo após pelo menos 1 mês de tratamento [b] ou 260 mg/m^2 em pacientes pediátricos [c] ou 340 mg/m^2 em pacientes pediátricos [d] ou 200 mg/m^2 em pacientes pediátricos		

Populações especiais

- Uso pediátrico (Menores de 18 anos)

Não há experiência com o uso de mesilato de imatinibe em crianças com LMC menores de 2 anos e com LLA Ph^+ abaixo de 1 ano. Há pouca ou nenhuma experiência com o uso de mesilato de imatinibe em crianças em outras indicações.

- Insuficiência hepática

O imatinibe é metabolizado principalmente por via hepática. Pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave devem receber a dose mínima recomendada de 400 mg ao dia. A dose pode ser reduzida se houver intolerância (vide "**Advertências e precauções**", "**Reações adversas**", "**Características farmacológicas**").

- Insuficiência renal

O imatinibe e seus metabólitos não são significantemente excretados pela via renal. Para pacientes com disfunção renal ou em diálise pode ser administrada a dose mínima recomendada de 400 mg por dia como dose inicial (vide "**Características farmacológicas**"). Entretanto, recomenda-se cautela com estes pacientes. A dose pode ser reduzida se houver intolerância. Se tolerada a dose pode ser aumentada em caso de falta de eficácia (vide "**Advertências e precauções**").

- Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Nenhuma diferença farmacocinética significante relacionada à idade foi observada em pacientes adultos, em estudos clínicos que incluíram mais de 20% de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Nenhuma recomendação relativa à dose é necessária para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de mesilato de imatinibe de uso clínico em humanos foi bem caracterizado durante mais de 12 anos de experiência com mesilato de imatinibe. Durante o desenvolvimento clínico, a maioria dos pacientes apresentou eventos adversos em algum momento. As RAMs (reações adversas ao medicamento) relatadas com mais frequência (> 10%) foram neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefaleia, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vômito, câimbras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupção cutânea, fadiga e dor abdominal. Os eventos foram de grau leve a moderado, e somente 2 a 5% dos pacientes descontinuaram permanentemente a terapia em decorrência de um evento relacionado ao medicamento.

O perfil de segurança de mesilato de imatinibe em pacientes adultos e pediátricos com leucemias Ph^+ é similar.

As diferenças no perfil de segurança entre leucemias Ph^+ e tumores sólidos são a incidência e a intensidade mais altas de mielossupressão em leucemias Ph^+, hemorragias GI e intratumorais em pacientes com GIST [tumor estromal gastrintestinal] e ocorrem provavelmente em decorrência de fatores relacionados à doença. Mielossupressão, eventos adversos GI, edema e erupções cutâneas são comuns entre estas duas populações de pacientes. Outras condições GI, como obstrução gastrintestinal, perfuração e ulceração, são aparentemente mais específicas da indicação. Outros eventos adversos mais notáveis que foram observados após a exposição a mesilato de imatinibe e que podem ter relação causal incluem hepatotoxicidade, insuficiência renal aguda, hipofosfatemia, reações adversas respiratórias graves e síndrome da lise tumoral e retardo do crescimento em crianças.

Dependendo da gravidade dos eventos, pode haver a necessidade de ajuste de dose. Em pouquíssimos casos, a medicação terá que ser descontinuada com base nas RAMs.

As reações adversas (Tabela 10 e 11) são listadas pela classe de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por ordem de frequência, as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1000, < 1/100), rara (≥ 1/10000, < 1/1000), muito rara (< 1/10000). As reações adversas e suas frequências relatadas na Tabela 10 são baseadas em estudos registrados para LMC e GIST.

Tabela 10 – Reações adversas a medicamentos nos estudos clínicos para LMC e GIST

Infecções e infestações	
Incomuns	*Herpes zoster*, *herpes simplex*, nasofaringite, pneumonia[1], sinusite, celulite, infecção do trato respiratório superior, gripe, infecção do trato urinário, gastroenterite, sepse
Rara	Infecção fúngica
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Muito comuns	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Comuns	Pancitopenia, neutropenia febril
Incomuns	Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia
Rara	Anemia hemolítica
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Comum	Anorexia
Incomuns	Hipocalemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatremia
Raras	Hipercalemia, hipomagnesemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Insônia
Incomuns	Depressão, diminuição da libido, ansiedade

Rara	Confusão mental
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia[2]
Comuns	Tontura, parestesia, alterações no paladar, hipoestesia
Incomuns	Enxaqueca, sonolência, síncope, neuropatia periférica, comprometimento da memória, dor ciática, síndrome da perna agitada, tremor, hemorragia cerebral
Raras	Aumento da pressão intracraniana, convulsões, neurite óptica
Distúrbios oculares	
Comuns	Edema da pálpebra, hiperlacrimação, hemorragia conjuntival, conjuntivite, ressecamento ocular, visão turva
Incomuns	Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefarite, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiledema
Distúrbios auditivos e labirínticos	
Incomuns	Vertigem, zumbido, perda da audição
Distúrbios cardíacos	
Incomuns	Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva[3], edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilação atrial, parada cardíaca, infarto do miocárdio, angina pectoris, efusão pericárdica
Distúrbios vasculares[4]	
Comuns	Rubor, hemorragia
Incomuns	Hipertensão, hematoma, hematoma subdural, extremidades frias, hipotensão, fenômeno de Raynaud
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comuns	Dispneia, epistaxe, tosse
Incomuns	Efusão pleural[5], dor faringo-laringeana, faringite

Raras	Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	Náusea, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal[6]
Comuns	Flatulência, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, gastrite
Incomuns	Estomatite, ulceração na boca, hemorragia gastrintestinal[7], eructação, melena, esofagite, ascite, úlcera gástrica, hematêmese, queilite, disfagia, pancreatite
Raras	Colite, obstrução intestinal, doença inflamatória intestinal
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Aumento das enzimas hepáticas
Incomuns	Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia
Raras	Insuficiência hepática[9], necrose hepática[9]
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Muito comuns	Edema periorbitário, dermatite/eczema/erupção cutânea
Comuns	Prurido, edema facial, pele seca, eritema, alopecia, sudorese noturna, reação de fotossensibilidade
Incomuns	Erupção cutânea pustular, contusão, aumento da sudorese, urticária, equimose, maior tendência de contusão, hipotricose, hipopigmentação da pele, dermatite esfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquia, psoríase, púrpura, hiperpigmentação da pele, erupções bolhosas
Raras	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vascultie leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comuns	Espasmos e câimbras musculares, dor músculoesquelética incluindo mialgia, artralgia, dor no osso[8]
Comum	Edema articular
Incomum	Rigidez articular e muscular
Raras	Fraqueza muscular, artrite

Distúrbios renais e do sistema urinário	
Incomuns	Dor renal, hematúria, insuficiência renal aguda, frequência urinária aumentada
Distúrbios do aparelho reprodutor e das mamas	
Incomuns	Ginecomastia, disfunção erétil, menorragia, menstruação irregular, disfunção sexual, dor no mamilo, aumento das mamas, edema escrotal
Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento	
Muito comuns	Retenção hídrica e edema, fadiga
Comuns	Fraqueza, pirexia, anasarca, calafrios, rigidez
Incomuns	Dor no peito, mal estar
Investigações	
Muito comum	Aumento de peso
Comum	Perda de peso
Incomuns	Creatinina sanguínea aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, lactato desidrogenase sanguínea aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada
Rara	Amilase sanguínea aumentada

[1]Pneumonia foi relatada mais comumente em pacientes com LMC em transformação e em pacientes com GIST

[2]Cefaleia foi a reação adversa mais comum em pacientes com GIST

[3] Em uma base de pacientes-ano, eventos cardíacos incluindo insuficiência cardíaca congestiva foram mais comumente observados em pacientes com LMC em transformação do que em pacientes com LMC crônica

[4] Rubor foi encontrado mais comumente em pacientes com GIST e sangramento (hematoma, hemorragia) foi mais comumente encontrado em pacientes com GIST e com LMC em transformação (LMC-FA e LMC-CB)

[5]Efusão pleural foi mais comumente relatada em pacientes com GIST e em pacientes com LMC em transformação (LMC-FA e LMC-CB) do que em pacientes com LMC crônica

[6,7]Dor abdominal e hemorragia gastrintestinal foram mais comumente observadas em pacientes com GIST

[8] Dor músculo-esquelética e eventos relacionados foram mais comumente observados em pacientes com LMC do quem em pacientes com GIST

[9] Foram relatados alguns casos fatais de insuficiência e necrose hepática.

As seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas a partir da pós-comercialização e de estudos clínicos adicionais com mesilato de imatinibe. Estão inclusos relatos espontâneos de casos bem como reações adversas graves ao medicamento de estudos clínicos menores ou em andamento e dos de programas de acesso expandido. Devido a essas

reações adversas ao medicamento serem relatadas de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança suas frequências ou estabelecer uma relação causal da exposição ao mesilato de imatinibe.

Tabela 11 – Reações adversas a medicamentos em relatos pós-comercialização

Infecções e infestações	
Desconhecida	Reativação da hepatite B
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Edema cerebral
Distúrbios oculares	
Rara	Hemorragia vítrea
Distúrbios cardíacos	
Raras	Pericardite, tamponamento cardíaco
Distúrbios vasculares	
Incomuns	Trombose/embolismo
Muito rara	Choque anafilático
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns	Insuficiência respiratória aguda[1], doença pulmonar intersticial
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns	Obstrução intestinal/íleo, hemorragia/necrose tumoral, perfuração gastrintestinal[2]
Rara	Diverticulite, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Incomuns	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Raras	Ceratose liquenoide, líquen plano, pênfigo
Muito rara	Necrose epidérmica tóxica
Desconhecida	Rash devido ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pseudoporfiria
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor musculoesquelética após a descontinuação do tratamento (incluindo mialgia, dor em extremidades, artralgia, dor óssea, dor na coluna)
Incomum	Osteonecrose
Rara	Rabdomiólise/miopatia
Desconhecida	Retardo de crescimento em crianças
Distúrbios reprodutivos	
Muito raro	Corpo lúteo hemorrágico/cisto ovariano hemorrágico
Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	
Raro	Síndrome de lise tumoral
[1]Casos fatais foram relatados em pacientes com doença avançada, infecções graves, neutropenia grave e outras	

condições graves concomitantes. [2]Foram relatados alguns casos fatais de perfuração gastrintestinal em GIST.

Descrição de Reações Adversas ao Medicamento selecionadas

Mielossupressão

A mielossupressão é muito comum em pacientes com câncer tratados com mesilato de imatinibe. Mielossupressão, trombocitopenia, neutropenia e anemia foram as anormalidades laboratoriais Grau 3 e 4 relatadas com mais frequência. Em geral, a mielossupressão apresentada em pacientes com LMC [leucemia mieloide crônica] tratados com mesilato de imatinibe foi geralmente reversível e, na maioria dos pacientes, não resultou em interrupção ou redução da dose. Poucos pacientes precisaram descontinuar o medicamento. Outros eventos de pancitopenia, linfopenia e depressão da medula óssea também foram relatados.

A depressão hematológica apareceu, na maior parte dos casos, com as doses mais altas e, aparentemente, também foi dependente do estágio da doença de LMC, com neutropenia e trombocitopenia Grau 3 ou 4 entre 4 a 6 vezes mais altas em fase blástica e acelerada (44% e 63%, respectivamente), em comparação a pacientes recém-diagnosticados com LMC FC [fase crônica] (16,7% e 8,9%, respectivamente). Esses eventos podem geralmente ser controlados com redução ou interrupção da dose, mas raramente exigem descontinuação do tratamento com mesilato de imatinibe. A incidência de toxicidades hematológicas é menor em pacientes com tumores sólidos (ou seja, GIST) do que em pacientes com leucemias Ph^+, com neutropenia e trombocitopenia Grau 3/4 ocorrendo em aproximadamente 10% e 1%, respectivamente.

Hemorragia

Hemorragias no SNC e hemorragias GI não são incomuns em pacientes com LMC com comprometimento da função medular basal. Hemorragias são uma parte bem conhecida das complicações da doença em uma população com doença aguda de leucemia, e podem ser resultado de trombocitopenia ou, menos comumente, de disfunção plaquetária. No entanto, nem todos os pacientes que apresentam hemorragias no SNC ou hemorragias GI durante o tratamento com imatinibe apresentam trombocitopenia.

A manifestação mais comum de sangramento clinicamente significativo foi hemorragia GI, que ocorreu mais comumente em pacientes com LMC avançada e em pacientes com GIST metastático, nos quais o sangramento pode ocorrer como parte da doença subjacente em decorrência do sangramento do tumor (hemorragia tumoral/necrose tumoral). No contexto de LMC de primeira linha e de GIST adjuvante, as frequências observadas de hemorragia GI foram geralmente as mais baixas. Ectasia vascular do antro gástrico (GAVE) também foi raramente relatada com o uso de mesilato de imatinibe na pós-comercialização.

Edema e Retenção de Líquidos

Edema é uma toxicidade comum de imatinibe, que aparece em mais de 50% de todos os pacientes em todas as indicações. O edema está relacionado à dose e, aparentemente, há uma correlação de sua ocorrência com os níveis plasmáticos. A manifestação mais comum é o edema periorbital e a manifestação um pouco menos comum é o edema de membros inferiores. Em geral, não há necessidade de tratamento específico. Outros eventos de retenção de líquidos ocorrem de forma muito menos comum, porém, em decorrência da localização do local anatômico, podem ser potencialmente graves. O evento de retenção de líquidos mais frequente foi derrame pleural, observado mais comumente em pacientes com LMC

avançada e em pacientes com GIST metastático. A frequência da insuficiência cardíaca foi, em geral, baixa em pacientes com edema e retenção de líquidos. A frequência foi mais alta em LMC avançada do que em outros grupos. Isto poderia ser explicado pela condição médica pior de pacientes com LMC avançada. A mesma tendência foi observada para insuficiência renal em pacientes com edema e retenção de líquidos.

Em um estudo clínico, a frequência de eventos que sugeriam insuficiência cardíaca congestiva foi de 1,5% com imatinibe vs. 1,1% com IFN-alfa em pacientes com LMC recém-diagnosticada. A frequência foi sensivelmente mais alta em pacientes com LMC transformada (fase acelerada ou crise blástica), idade mais avançada ou com hemoglobina basal de menos de 8 g/dL. Entre todas as indicações, uma frequência mais alta de eventos de ICC observada em pacientes com LMC do que em pacientes com GIST pode indicar diferenças de alguns destes fatores de risco relacionados à doença. Além disso, uma análise de segurança especial recentemente publicada de eventos cardíacos no estudo EORTC de 942 pacientes com GIST irressecável ou metastático concluiu que o imatinibe não induz insuficiência ventricular esquerda em pacientes com GIST, nos quais a taxa observada foi de aproximadamente 0,2%, embora essa taxa possa ser de até 2% em uma população com doença cardíaca pré-existente.

Erupções Cutâneas e Reações Adversas Cutâneas Graves

Uma erupção cutânea generalizada eritematosa, maculopapular, prurítica foi relatada, que pode desaparecer apesar da continuação do tratamento. Alguns pacientes podem apresentar prurido sem erupção cutânea e, algumas vezes, existe um componente esfoliativo. A nova exposição em alguns pacientes resultou em novo aparecimento da erupção cutânea, mas não em todos os pacientes. Estas erupções geralmente respondem a anti-histamínicos e a esteroides tópicos. Algumas vezes, há necessidade de esteroides sistêmicos.

Erupções cutâneas foram observadas em até um terço dos pacientes tratados com imatinibe em todas as indicações. Essas erupções frequentemente são pruríticas e aparecem mais comumente na forma de lesões eritematosas, maculopapulares ou exfoliativa do antebraço, do tronco ou da face ou generalizada com expressão sistêmica. Biópsias cutâneas revelaram uma reação tóxica ao medicamento com um infiltrado celular misto. Embora a maioria das erupções cutâneas seja leve e autolimitante, casos raros mais graves tais como necrólise epidérmica tóxica Stevens-Johnson, eritema multiforme ou rash devido ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos podem exigir a interrupção ou a descontinuação do tratamento. Não é de se surpreender que reações cutâneas tenham sido observadas em uma incidência mais elevada do que com placebo no estudo de GIST adjuvante.

Hepatotoxicidade

Pode ocorrer hepatotoxicidade, ocasionalmente grave, e foi observada no período pré-clínico e no período clínico. Anormalidades no TFH (teste de função hepática) geralmente consistiram em elevações leves em transaminases, embora uma minoria dos pacientes tenha apresentado níveis elevados de bilirrubina. O aparecimento ocorre geralmente nos dois primeiros meses do tratamento, mas já ocorreu em até 6 a 12 meses após o início do tratamento. Os níveis em geral normalizam após a suspensão do tratamento por 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Fosfato sérico baixo e hipofosfatemia (até Grau 3 ou 4) foram observados de forma relativamente comum entre todas as indicações; no entanto, a origem e a significância clínica deste achado não foram estabelecidas. Demonstrou-se que o

imatinibe inibe a diferenciação de monócitos humanos em osteoclastos. A redução foi acompanhada por uma redução na capacidade de reabsorção destas células. Uma redução dependente da dose de RANK-L foi observada em osteoclastos na presença de imatinibe. Uma inibição mantida da atividade osteoclástica pode levar à resposta contrarregulatória, resultando em níveis elevados de PTH. A relevância clínica dos achados pré-clínicos ainda é incerta e uma associação com EAs esqueléticos, tais como fraturas ósseas, ainda não foi demonstrada.

No programa de desenvolvimento clínico, não houve medição de rotina de fosfato sérico em todos os estudos. Embora a hipótese inicial seja de que a hipofosfatemia possa ser dependente da dose, resultados interpretáveis de 24 meses do estudo TOPS de Fase III, desenhado para investigar a dependência da dose de desfechos de segurança em pacientes com LMC recém-diagnosticada, demonstraram que 19,1% vs. 15,5% e 5,1% vs. 0,9% dos pacientes que receberam 400 mg e 800 mg, respectivamente, apresentaram redução de fosfato sérico ou cálcio sérico Grau 3 ou 4.

Obstrução, Perfuração ou Ulceração Gastrintestinal

Ulceração GI, que em casos extremos pode representar irritação local por imatinibe, foi observada em uma pequena porção de pacientes entre todas as indicações. Hemorragia tumoral/necrose tumoral, obstrução e perfuração GI estão, aparentemente, relacionadas à doença, e ocorreram exclusivamente ou com mais frequência entre pacientes com GIST. No caso de GIST metastático, a necrose tumoral pode ocorrer no contexto da resposta tumoral, raramente levando à perfuração. Obstrução GI/íleo ocorreram mais comumente na população com GIST, na qual podem ser causados por obstrução tumoral de GIST metastático e, no contexto adjuvante, por adesões de cirurgia GI anterior.

Síndrome da lise tumoral

Uma relação causal entre a síndrome da lise tumoral e o tratamento com mesilato de imatinibe é considerada possível, embora alguns casos tenham sido confundidos por medicações concomitantes e outros riscos independentes (vide "**Advertências e precauções**").

Retardo do crescimento em pacientes pediátricos

Aparentemente, mesilato de imatinibe afeta a estatura de crianças, especialmente crianças que estão na pré-puberdade. Uma relação causal entre o retardo do crescimento em pacientes pediátricos e o tratamento com mesilato de imatinibe não pôde ser descartada, embora para alguns casos de retardo do crescimento em LMC haja informações limitadas (vide "**Advertências e precauções**").

Reação adversa respiratória grave ao medicamento

Eventos respiratórios graves, algumas vezes fatais, foram observados com o tratamento com mesilato de imatinibe, incluindo insuficiência respiratória aguda, hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar. Condições cardíacas ou pulmonares pré-existentes que podem estar associadas a eventos respiratórios graves foram relatadas em muitos destes casos.

Alterações nos testes laboratoriais

-Hematológicas

Em pacientes com citopenias relacionadas à LMC, particularmente neutropenia e trombocitopenia foram um achado

consistente em todos os estudos, sugerindo frequência mais elevada com doses ≥ 750 mg (estudo de fase I). No entanto, a ocorrência de citopenias também foi claramente dependente do estágio da doença. Em pacientes com LMC recentemente diagnosticada, as citopenias foram menos frequentes que nos outros pacientes com LMC. A frequência de neutropenias de Grau 3 ou 4 (CAN < 1,0 x 10^9/L) e trombocitopenias (contagem de plaquetas < 50 x 10^9/L) sendo entre 4 e 6 vezes mais elevadas em crises blásticas e em fase acelerada (59 – 64% e 44 – 63% para neutropenia e trombocitopenia, respectivamente), quando comparadas com paciente recentemente diagnosticados com LMC em fase crônica (16,7% de neutropenia e 8,9% de trombocitopenia). Em pacientes recentemente diagnosticados com LMC em fase crônica, foram observadas neutropenia de Grau 4 (CAN < 0,5 x 10^9/L) e trombocitopenia (contagem de plaquetas < 10 x 10^9/L) em 3,6% e < 1% dos pacientes, respectivamente. A duração média dos episódios neutropênicos e trombocitopênicos geralmente limitou-se por 2 a 3 semanas e por 3 a 4 semanas, respectivamente. Estes efeitos podem ser habitualmente tratados quer com uma redução da dose, quer com uma interrupção do tratamento com mesilato de imatinibe, mas podem, em casos raros, levar a uma interrupção permanente do tratamento. Em pacientes pediátricos com LMC, a toxicidade observada mais frequente foi citopenias de graus 3 ou 4 envolvendo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Geralmente ocorreram nos primeiros meses de terapia.

Em pacientes com GIST metastático ou inoperável (estudo B2222), foi relatada anemia de Graus 3 e 4 em 5,4% e 0,7% dos pacientes, respectivamente, que pode ter sido relacionada a sangramentos gastrintestinais ou intratumorais em pelo menos alguns destes pacientes. Neutropenia de Grau 3 e 4 foi observada em 7,5% e 2,7% dos pacientes, respectivamente, e trombocitopenia de Grau 3 em 0,7% dos pacientes. Nenhum paciente desenvolveu trombocitopenia de Grau 4. A diminuição da contagem de glóbulos brancos e neutrófilos ocorreu principalmente durante as primeiras seis semanas da terapia, após as quais os valores permaneceram estáveis.

- Parâmetros bioquímicos

A elevação grave das transaminases (< 5%) ou bilirrubina (< 1%) tem sido vista em pacientes com LMC e foi geralmente controlada com uma redução ou interrupção da dose (a duração média destes episódios foi de aproximadamente uma semana) de mesilato de imatinibe. O tratamento foi interrompido permanentemente, devido a anormalidades laboratoriais hepáticas, em menos de 1% dos pacientes com LMC. Em pacientes com GIST (estudo B2222), foi observado 6,8% de elevações de TGPS (transferase glutâmica pirúvica sérica) de Grau 3 ou 4 e 4,8% de elevações TGOS (transferase glutâmica oxaloacética sérica) de Grau 3 ou 4. A elevação da bilirrubina foi abaixo de 3%.

Houve casos de hepatite citolítica e colestática, bem como insuficiência hepática; com evolução fatal em alguns destes casos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência com doses maiores que a dose terapêutica é limitada. Casos isolados de superdose de mesilato de imatinibe foram relatados espontaneamente e em literatura. Geralmente, os resultados relatados nestes casos, foram melhora ou recuperação. Em caso de superdose, o paciente deve ser observado e deve receber um tratamento sintomático adequado.

Os eventos relatados em diferentes doses foram:

Superdose em adultos:

- 1.200 a 1.600 mg (duração variando entre 1 a 10 dias): náusea, vômito, diarreia, rash, eritema, edema, inchaço, fadiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dor abdominal, dor de cabeça, redução do apetite.
- 1.800 a 3.200 mg (até 3.200 mg diariamente por 6 dias): fraqueza, mialgia, aumento de creatina fosfoquinase, aumento de bilirrubina, dor gastrintestinal.
- 6.400 mg (dose única): um caso em literatura relatou um paciente que apresentou náusea, vômito, dor abdominal, pirexia, inchaço facial, redução da contagem de neutrófilos, aumento das transaminases.
- 8 a 10 g (dose única): foram relatados vômito e dor gastrintestinal.

Superdose em crianças:

Uma criança do sexo masculino, de 3 anos de idade, foi exposta a uma dose única de 400 mg e apresentou vômito, diarreia e anorexia. Outra criança do sexo masculino, de 3 anos de idade, exposta a uma dose única de 980 mg apresentou redução do número de leucócitos e diarreia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro Nº 1.0298.0398

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO SOB PRESCRIÇÃO.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/11/2024.

R_0398_05

Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/05/2025	-----	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento III. Dizeres legais	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
30/08/2022	4624614/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP: - Como devo usar este medicamento? VPS: - Posologia e modo de usar	VP/ VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
26/01/2022	0337680/22-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP: 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Itens alterados para adequação à Bula Padrão de GLIVEC (Novartis Biociências), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/21 e 08/12/2021	VP/ VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg

13/08/2019	1975564/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I-Identificação do medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
05/12/2016	2559545/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8 - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
22/09/2016	2310942/16-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 3- Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
10/09/2014	0748607/14-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg
30/04/2014	0331262/14-3	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Glivec® (Novartis Biociências S.A.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 06/03/2014	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg e 400 mg