

GLIVEC®

mesilato de imatinibe

FORMAS FARMACÊUTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos. Embalagens com 60 comprimidos revestidos de 100 mg ou 30 comprimidos revestidos de 400 mg.

Via oral**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 100 mg e 400 mg contém respectivamente 100 mg e 400 mg de imatinibe (como mesilato).

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, dióxido de silício.

Revestimento do comprimido: óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, macrogol, talco e hipromelose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Farmacodinâmica**

Classe terapêutica: inibidor da proteína tirosinoquinase (código ATC: LO1XE01).

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 anti-tumoral 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 c-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 c-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 GLIVEC foi avaliada ao longo de um intervalo posológico de 25 a 1000 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.

- 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.

- Farmacocinética plasmática

Após a administração oral em voluntários saudáveis, 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 25-1000 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 na depuração do imatinibe é tal que, para um paciente pesando 50 kg, espera-se que a depuração média seja de 8,5 L/h, enquanto que para um paciente pesando 100 kg a 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 é pequeno e não justificam ajuste de dose.

- 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", "Advertências" 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", "Advertências", "Reações adversas", "Farmacocinética", "Farmacodinâmica").

Dados de segurança pré-clínicos

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

O imatinibe foi embriotóxico e teratogênico em ratos.

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 histológicos 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 clitoral, 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 clitoral.

O papiloma/carcinoma de glândula prepucial/clitoral 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/m². O adenoma/carcinoma, 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 eventos adversos não fornece evidências de um aumento na incidência geral de malignidades em pacientes tratados com 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Estudos Clínicos em LMC

A eficácia de GLIVEC baseia-se nas taxas globais de resposta hematológica e citogenética e na sobrevida livre de progressão, em LMC. Exceto em LMC recentemente diagnosticada em fase crônica, não existem estudos clínicos controlados demonstrando benefício clínico, tais como melhora nos sintomas relacionados à doença ou aumento na sobrevida.

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).

Foi conduzido um estudo extenso, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado, de fase III em pacientes com LMC Ph+ recentemente diagnosticada.

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

Fase crônica, recentemente diagnosticada: este estudo de fase III comparou o tratamento com GLIVEC 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 *Major* (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 GLIVEC, os pacientes foram tratados com 400 mg, via oral, diariamente. No braço recebendo IFN, os pacientes foram tratados com uma dose alvo de IFN de 5 MUI/m²/dia por via subcutânea em combinação com Ara-C 20 mg/m²/dia por via subcutânea por 10 dias/mês.

Um total de 1106 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 GLIVEC e IFN, respectivamente. A duração média do tratamento de segunda linha com GLIVEC foi de 64 meses. Sessenta por cento dos pacientes randomizados para GLIVEC ainda estão recebendo tratamento de primeira linha. Nestes pacientes, a dose média de GLIVEC foi de 403 ± 57 mg. Em geral, em pacientes recebendo GLIVEC 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 freqüente para descontinuação da terapia de primeira linha, e a razão mais freqüente para a transferência para o braço de GLIVEC foi intolerância grave ao tratamento (26%) e progressão da doença (14%). 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 *Major*, 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.

Tabela 1. Estudo da resposta em LMC recentemente diagnosticada (dados de 84 meses)

(Melhores taxas de resposta)	GLIVEC 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		
<i>Major</i> 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		
<i>Major</i> aos 12 meses (%)	40%*	2%*
<i>Major</i> 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 < $10 \times 10^9/L$, plaquetas < $450 \times 10^9/L$, 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%), *Minor* (36-65%) ou mínima (66-95%). A resposta citogenética *Major* (0-35%) combina ambas as respostas completa e parcial [1].

Critérios de resposta molecular *Major*: 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 *Major* (RCM) 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 GLIVEC são mostradas na Tabela 2.

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

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 GLIVEC 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 GLIVEC: 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 95% IC (78,85) no braço de GLIVEC e 60,6% (56,5) no braço controle ($p < 0,001$) (Figura 1). As taxas anuais de progressão para GLIVEC 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 GLIVEC comparado ao braço de IFN (92,5% *versus* 85,1%, $p < 0,001$) (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)

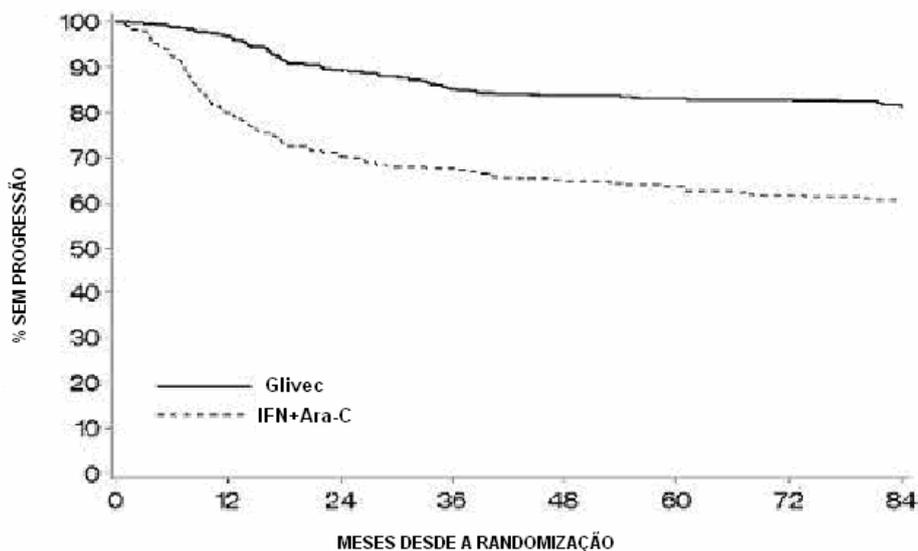
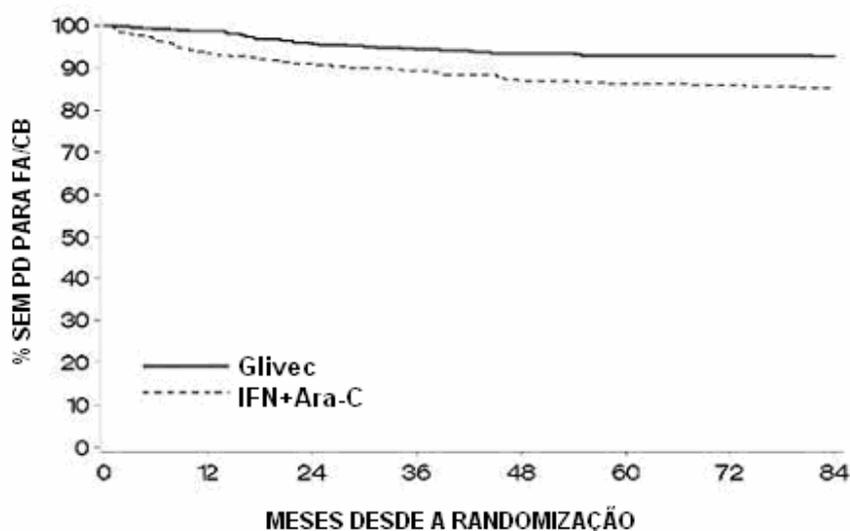


Figura 2. Tempo até a progressão para Fase Acelerada ou Crise Blástica (princípio ITT)



Um total de 71 (12,8%) e 85 (15,4%) pacientes foram a óbito nos grupos de GLIVEC e IFN + Ara-C, respectivamente. Aos 84 meses, a sobrevivência global estimada é 86,4% (83,90) vs 83,3% (80,87) nos grupos randomizados de GLIVEC 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 GLIVEC. 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 GLIVEC) comparado com o grupo de GLIVEC ($n = 50$, 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 sobrevivência 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 GLIVEC (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 sobrevivência aos 84 meses foram 93,6% vs 91,1% ($p = 0,1$, teste log *rank*). O efeito do tratamento com GLIVEC na sobrevivência da fase crônica, em LMC recentemente diagnosticada, foi examinado em uma análise retrospectiva dos dados de GLIVEC reportados acima com os dados primários em um outro estudo de fase III usando IFN + Ara-C ($n = 325$) em um esquema terapêutico idêntico. Nesta publicação, a superioridade de GLIVEC sobre IFN + Ara-C em relação à sobrevivência global foi comprovada ($p < 0,001$): dentro de 42 meses, 47 (8,5%) pacientes de GLIVEC 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 GLIVEC. 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 RCC 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 significativa entre RCC e RCP ($p < 0,001$).

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 significativamente maior quando comparados aos 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 – resposta molecular *Major*). 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).

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 *Major* 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 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 mais freqüentes incluíram hemorragias gastrintestinais, conjuntivite e elevação de transaminases ou bilirrubina. Outras reações adversas foram reportadas com freqüência menor ou igual.

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 GLIVEC comparado ao braço de IFN. Os dados de QdV mostraram que os pacientes mantêm seu bem-estar enquanto estão sendo tratados com GLIVEC.

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 $\geq 25 \times 10^6$ 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 *Major* (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 *Major* que foi completa em 53% dos pacientes (Tabela 3). Foi atingida resposta hematológica completa em 95% dos pacientes.

Fase acelerada: foram admitidos 235 pacientes com doença em fase acelerada. Os primeiros 77 pacientes iniciaram tratamento com 400 mg, o protocolo foi emendado subsequente 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 *Major*, 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 sangüíneos e hemoglobina ≥ 10 g/L.

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 subsequente 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 elevado 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.

Tabela 3. Resposta em LMC

	Estudo 0110 Dados de 37 meses Fase crônica, Falha ao IFN (n = 532)	Estudo 0109 Dados de 40,5 meses Fase acelerada (n = 235)	Estudo 0102 Dados de 38 meses Crise blástica mieloide (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 <i>Major</i> ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Completa	53%	20%	7%
Parcial	12%	7%	8%

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

RHC: estudo 0110 [leucócitos < 10 x 10⁹/L, plaquetas < 450 x 10⁹/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 10⁹/L, plaquetas ≥ 100 x 10⁹/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 10⁹/L e plaquetas ≥ 20 x 10⁹/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).

²Critérios de resposta citogenética:

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

Estudos Clínicos em LLA Ph⁺

Um total de 758 pacientes com LLA Ph⁺ recentemente diagnosticada ou com doença recidivada/refratária foram incluídos em 10 estudos clínicos, dos quais nove foram estudos não-controlados e um estudo foi randomizado.

LLA recentemente diagnosticada: em um estudo controlado (ADE10) de imatinibe *versus* quimioterapia de indução em 55 pacientes recentemente diagnosticados com idade de 55 anos ou mais, imatinibe foi usado como agente único e induziu uma taxa significativamente maior de resposta hematológica completa do que de quimioterapia (96,3% vs. 50%; $p = 0,0001$). Quando a terapia de resgate com 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 imatinibe do que no braço de quimioterapia após 2 semanas de terapia ($p = 0,02$). Todos os pacientes receberam 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 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 *Major* 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 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 imatinibe em pacientes com LLA Ph⁺ recentemente diagnosticada

Estudo	AAU02	ADE04	AJP01	AUS01	AFR09	AIT04	ADE10[§]	
	imatinibe e Qt	imatinibe e Qt	imatinibe e Qt	imatinibe e Qt	imatinibe e Qt / esteroides	imatinibe e esteroides	imatinibe	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 (%)	NA	NA	61 ± 6	87	60	-	54	
média de SLD (m)	-	-	-	-	-	15	-	
1 ano de SG (%)	61 ± 13 ^{&}	NA	76 ± 5	-	68	-	54	
1 ano de SG (%)	-	NA	-	75**	-	-	-	
média de SG (m)	-	-	-	-	-	20	-	
RHC = resposta hematológica completa Qt = quimioterapia m = meses NA = não se aplica * 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.								

Estudos Clínicos em GIST metastático ou inoperável

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 1640 pacientes foram recrutados nos dois estudos e randomizados 1:1 para receber 400 mg ou 800 mg oralmente uma vez ao dia continuamente 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). 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

	GLIVEC 400 mg N=818	GLIVEC 800 mg N=822	Total N=1640
Sobrevida livre de progressão (meses) (mediana 50%) (IC 95%)	18,9 [17,4 – 21,2]	23,2 [20,8 – 24,9]	21,0 [19,4 – 22,5]
Sobrevida global (meses) [IC 95%]	49,0 [45,3 – 60,0]	48,7 [45,3 – 51,6]	48,8 [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. Houve uma melhora estatisticamente significativa na SLP no grupo de tratamento de 800 mg (23,2 meses [IC 95%; 20,8 a 24,9]) comparada com o grupo de tratamento de 400 mg (18,9 meses [IC 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 1640 pacientes nestes estudos de Fase III foi de 21 meses [IC 95%; 19,4 a 22,5] e a SG estimada de 48,8 meses [IC 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 a 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 SLP mediana de 3,4 meses e exposição média de 7,7 meses ao GLIVEC após migração. A sobrevida global de pacientes após migração foi de 14,3 meses [IC 95%; 12,2 a 16,7] e 19,3% destes pacientes ainda estão vivos aos 48 meses.

Foi conduzido um estudo internacional, randomizado, aberto, de fase II em pacientes com tumor estromal gastrointestinal (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.

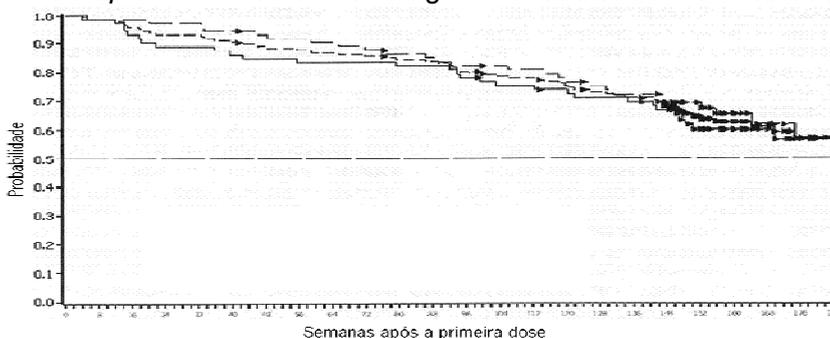
Tabela 6. Melhor resposta tumoral no estudo clínico STIB2222 (GIST)

	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 significativo 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 (95% IC 12 a 23). O tempo mediano para a falha de tratamento em respondedores foi de 122 semanas (95% IC 106 a 147), enquanto que na população geral do estudo foi de 84 semanas (95% IC 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).

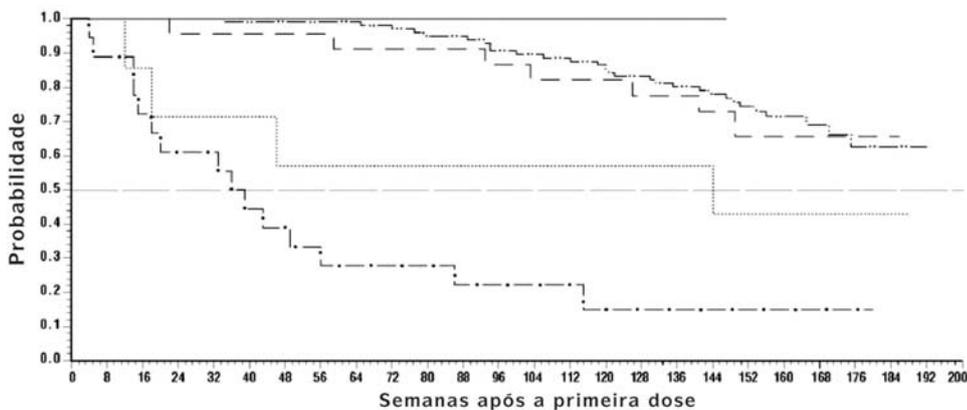
Figura 3: Estimativa *Kaplan-Meier* de sobrevida global desde o início do estudo por tratamento



TRATAMENTO	SEMANAS:	NÚMERO SOB RISCO			DURAÇÃO MEDIANA	IC 95%	
		0	40	80		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	N° SOB RISCO			DURAÇÃO MEDIANA	IC 95%	
		0	40	80		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 em GIST adjuvância

Em adjuvância, GLIVEC foi investigado em um estudo clínico de Fase III controlado por placebo, de longa duração, duplo-cego, internacional (Z9001) envolvendo 773 pacientes. A idade destes pacientes variou de 18 a 91 anos. Pacientes incluídos tiveram um diagnóstico histológico de GIST primário expressando proteína KIT por imunohistoquímica e um tamanho de tumor ≥ 3 cm de dimensão no máximo, com ressecção macroscópica completa de GIST primário. Após 14 a 70 dias da ressecção de GIST primário, pacientes foram randomizados para um dos dois braços: GLIVEC 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.

GLIVEC prolongou significativamente a SLR estando 75% dos pacientes livres de recorrência aos 38 meses no grupo de GLIVEC vs. 20 meses no grupo placebo (ICs 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 GLIVEC (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]).

Estudos clínicos em insuficiência hepática

Em um estudo de pacientes com graus variados de insuficiência hepática (leve, moderada e grave - vide Tabela 7 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 (vide "Posologia", "Advertências", "Reações adversas", "Farmacocinética").

Tabela 7: 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 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 8 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 foram admitidos 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 (vide “Posologia”, “Advertências” e “Farmacocinética”).

Tabela 8. 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

INDICAÇÕES

GLIVEC é indicado para o:

- tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo, bem como para o tratamento de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada, ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfa-interferona,
- tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph⁺) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo integrados com quimioterapia,
- tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST), não-resssecáveis e, ou metastáticos,
- tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST primário.

A eficácia de GLIVEC baseia-se nas taxas globais de resposta hematológica e citogenética e na sobrevida livre de progressão, em LMC, nas taxas de resposta hematológica e citogenética em LLA Ph⁺, bem como nas taxas de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão em GIST não-resssecável e/ou metastático e na sobrevida livre de recorrência no tratamento adjuvante de GIST (vide Farmacodinâmica). Foi demonstrado aumento de sobrevida em estudos clínicos controlados, somente em LMC de fase crônica recém diagnosticada e em GIST.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

O uso deste medicamento não está aprovado para menores de 18 anos.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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. 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.

Para os pacientes com dificuldade para deglutir os comprimidos revestidos, os comprimidos podem ser dissolvidos em um copo de água ou suco de maçã. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado em um 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 auxílio de uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

Depois de abrir o produto, manter os comprimidos na embalagem original e em lugar seguro.

POSOLOGIA

Posologia para LMC

A dosagem recomendada de GLIVEC é 400 mg/dia para pacientes 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).

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

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 à droga 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 LLA Ph⁺

A dose recomendada de GLIVEC é 600 mg/dia para pacientes com LLA Ph⁺.

Posologia para GIST

A dose recomendada de GLIVEC é 400 mg/dia para pacientes 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 à droga significativas ou intoleráveis, se as avaliações tiverem demonstrado uma resposta insuficiente à terapia.

O tratamento com GLIVEC em pacientes com GIST deverá continuar até que seja constatada progressão da doença.

A dose recomendada de GLIVEC é de 400 mg/dia para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST. A duração ótima de tratamento no esquema de adjuvância com GLIVEC não é conhecida.

Ajustes de dose em decorrência de reações adversas

Reações adversas não hematológicas

Caso se desenvolva uma reação adversa não hematológica grave com a utilização de GLIVEC, 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 $> 3 \times$ o limite superior normal (LSN) ou dos níveis de transaminases hepáticas $> 5 \times$ LSN, o tratamento com GLIVEC deve ser descontinuado até que os níveis de bilirrubina retornem a valores $< 1,5 \times$ LSN e os níveis de transaminases a valores $< 2,5 \times$ LSN. O tratamento com GLIVEC poderá então continuar numa dose diária menor, reduzindo-se a dose de 400 mg para 300 mg ou a dose de 600 mg para 400 mg ou a dose de 800 mg para 600 mg.

Reações adversas 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender GLIVEC até CAN ≥ 1,5 x 10⁹/L e as plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Reiniciar o tratamento com GLIVEC na dose anterior (de antes da reação adversa grave). 3. Se houver recorrência de CAN < 1,0 x 10⁹/L e/ou plaquetas < 50 x 10⁹/L, repetir a etapa 1 e reiniciar GLIVEC em dose reduzida de 300 mg.
LMC em fase acelerada e em crise blástica (dose inicial 600 mg)	¹ CAN < 0,5 x 10 ⁹ /L e/ou plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verificar se a citopenia está relacionada à leucemia (por mielograma ou por biópsia de medula óssea). 2. Se a citopenia não estiver relacionada à leucemia, reduzir a dose de GLIVEC para 400 mg. 3. Se a citopenia persistir por 2 semanas, reduzir para 300 mg. 4. Se a citopenia persistir por 4 semanas e ainda assim não estiver relacionada à leucemia, suspender GLIVEC até CAN ≥ 1 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L, depois, reiniciar o tratamento com dose de 300 mg.
CAN = contagem absoluta de neutrófilos ¹ ocorrendo após pelo menos 1 mês de tratamento		

ADVERTÊNCIAS

GLIVEC deve ser tomado com um copo grande de água e durante as refeições para minimizar o risco de distúrbios gastrintestinais.

Quando GLIVEC for administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas (vide "Interações medicamentosas").

Um paciente que estava tomando paracetamol/acetaminofeno regularmente para febre, foi a óbito por falência hepática. Apesar de atualmente se desconhecer a etiologia, recomenda-se especial cautela na utilização de paracetamol/acetaminofeno (vide "Interações medicamentosas").

Casos clínicos de hipotireoidismo foram relatados em pacientes submetidos à tireoidectomia e que estão recebendo reposição com levotiroxina durante tratamento com GLIVEC. Os níveis de TSH devem ser monitorados nesses pacientes.

Em pacientes com insuficiência hepática (leve, moderada e grave) recomenda-se monitorização cuidadosa da contagem sangüínea periférica e das enzimas hepáticas (vide "Posologia", "Reações adversas", "Farmacodinâmica" e "Farmacocinética").

Quando 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 monitorização da função hepática

é recomendada em circunstâncias que o imatinibe é combinado com esquemas de quimioterapia também conhecido por serem associados com disfunção hepática (vide “Reações adversas a medicamentos”).

Foram relatadas ocorrências de retenção hídrica grave (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascite, edema superficial) em aproximadamente 2,5% dos pacientes com leucemia mieloide crônica recém diagnosticada que tomaram GLIVEC. Portanto, recomenda-se monitorização 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 fatores de risco para insuficiência cardíaca devem ser cuidadosamente monitorados e qualquer paciente com sinais ou sintomas consistentes de insuficiência cardíaca deve ser avaliado e tratado.

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 gastrointestinal 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 gastrointestinal de tumores pode ter contribuído para os relatos de sangramento gastrointestinal nesta população de pacientes (vide “Reações adversas”).

Exames laboratoriais

Durante a terapia com GLIVEC, devem ser realizadas regularmente contagens sangüíneas completas. O tratamento de pacientes com LMC com GLIVEC 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 freqüentes em pacientes com LMC em fase acelerada ou crise blástica, quando comparadas com pacientes com LMC em fase crônica. Como recomendado no item "Posologia", o tratamento com GLIVEC pode ser interrompido ou a dose pode ser reduzida.

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

Não há excreção renal significativa de GLIVEC 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 GLIVEC. 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", a dose inicial de imatinibe pode ser reduzida se houver intolerância.

Gravidez

GLIVEC enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Não há dados suficientes sobre o uso de imatinibe em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram, entretanto, uma toxicidade reprodutiva e o risco potencial para o feto é desconhecido. GLIVEC não deve ser usado durante a gravidez a não ser que claramente necessário. Se usado durante a gravidez, a paciente deve ser informada sobre o potencial risco ao feto. As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a usar um contraceptivo efetivo durante o tratamento.

Lactação

Tanto o imatinibe quanto seu metabólito ativo podem ser distribuídos no leite humano. 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 baixa (~ 10% de uma dose terapêutica). Entretanto, como os efeitos da exposição de bebês a doses baixas de imatinibe são desconhecidos, mulheres que estiverem tomando GLIVEC não devem amamentar.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico: não há experiência com o uso de GLIVEC em crianças menores de 2 anos com LMC. Há experiência muito limitada com o uso de GLIVEC em crianças abaixo de 3 anos de idade em outras indicações.

Insuficiência hepática: 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", "Reações adversas", "Farmacodinâmica" e "Farmacocinética").

Insuficiência renal: imatinibe e seus metabólitos não são significativamente excretados pela via renal. Como o *clearance* (depuração) renal do imatinibe é desprezível, não se espera uma diminuição no *clearance* (depuração) da droga livre em pacientes com insuficiência renal. Para pacientes com disfunção renal leve ou moderada deve ser administrada a dose mínima recomendada de 400 mg por dia como dose inicial. Embora haja informações disponíveis muito limitadas (vide “Farmacodinâmica” e “Farmacocinética”), pacientes com disfunção renal grave ou em diálise também podem iniciar o tratamento com doses de 400 mg. Entretanto, recomenda-se cautela com estes pacientes. A dose pode ser reduzida se houver intolerância, ou pode ser aumentada em caso de falta de eficácia (vide “Advertências”).

Pacientes idosos: nenhuma diferença farmacocinética significativa 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.

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

Apesar de não terem sido recebidos relatos específicos, os pacientes devem ser alertados que podem ocorrer efeitos indesejáveis como tontura e borramento visual durante o tratamento com GLIVEC. Portanto, recomenda-se cautela para dirigir veículos ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que podem alterar as concentrações plasmáticas de imatinibe.

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 GLIVEC com inibidores da família do CYP3A4.

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de imatinibe:

As substâncias que são indutoras da atividade do CYP3A4 poderiam aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de imatinibe. As medicações administradas concomitantemente que induzem o CYP3A4 (ex.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como Erva de São João) podem reduzir significativamente a exposição ao GLIVEC. 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 GLIVEC, aumentou 3,8 vezes o *clearance* da dose oral de GLIVEC (intervalo de confiança de 90% = 3,5 a 4,3 vezes), que representa redução média na $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-24)}$ 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 GLIVEC enquanto recebiam drogas antiepilépticas indutoras 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 imatinibe e um produto contendo erva de São João levou a uma redução de 30 à 32% na AUC de GLIVEC. 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.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo GLIVEC:

O imatinibe aumenta a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC média da sinvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respectivamente, indicando uma inibição de CYP3A4 pelo imatinibe. Portanto, recomenda-se cautela quando administrar GLIVEC concomitantemente com substratos de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (ex.: ciclosporina ou pimozida). GLIVEC pode aumentar a concentração plasmática de outras drogas metabolizadas pela CYP3A4 (ex.: triazolo-benzodiazepinas, diidropiridina, bloqueadores dos canais de cálcio, determinados inibidores da HMG-CoA redutase, como as estatinas, etc).

O 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 monitorização do tempo de protrombina de curto prazo, no início e no fim da terapia com GLIVEC e por ocasião da alteração da dose. Alternativamente, o uso de heparina de baixo peso molecular deve ser considerado.

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

In vitro, GLIVEC inibe a O-glicuronidação do paracetamol / acetaminofeno (valor K_i de 58,5 micromol/L em níveis terapêuticos) (vide "Advertências").

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os pacientes em estágios avançados de doenças malignas podem apresentar numerosas condições clínicas concomitantes, que fazem com que a causalidade dos efeitos adversos seja difícil de avaliar, devido à variedade de sintomas relacionados com a doença subjacente, sua progressão e a administração concomitante de numerosas medicações.

GLIVEC foi geralmente bem tolerado com administração oral diária crônica em pacientes com LMC. A maioria dos pacientes experimentou efeitos adversos em algum momento mas, na maior parte, foram de intensidade leve a moderada e, em ensaios clínicos, a interrupção do tratamento devido a efeitos adversos relacionados com o medicamento foi observada em 2,4% dos pacientes recentemente diagnosticados, 4% dos pacientes em fase crônica tardia após falha da terapia com interferona, 4% dos pacientes em fase acelerada após falha da terapia com interferona e 5% dos pacientes em crise blástica após falha da terapia com interferona. No estudo de GIST (B2222), GLIVEC foi descontinuado devido a efeitos adversos relacionados à medicação em 4% dos pacientes.

As reações adversas foram similares em todas as indicações, com duas exceções. Houve menos mielossupressão em GIST, e hemorragia intra-tumoral somente foi observada na população de pacientes com GIST (vide "Advertências"). Os efeitos adversos relacionados ao medicamento mais frequentemente relatados foram náuseas leves, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares e *rash* (erupção cutânea), os quais foram tratados facilmente. Os edemas superficiais foram um achado comum em todos os estudos e foram descritos principalmente como edemas periorbitários ou dos membros inferiores. No entanto, estes edemas raramente foram graves e puderam ser tratados com diuréticos, outras medidas de suporte ou, em alguns pacientes, com a redução da dose de GLIVEC.

Em geral a incidência de todos os graus de reações adversas e a incidência de reações adversas graves foram similares entre os grupos de tratamento de 400 mg e 800 mg exceto para edema, nos quais foi reportado mais frequentemente no grupo de 800 mg no estudo de Fase III em pacientes com GIST metastático ou inoperável (SWOG, estudos EORTIC).

Quando imatinibe foi combinado com altas doses de quimioterapia em pacientes LLA Ph⁺, foi observada toxicidade hepática transitória na forma de elevação de transaminase e hiperbilirrubinemia.

Eventos adversos diversos tais como derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial podem ser coletivamente descritos como "retenção hídrica". Estes efeitos podem geralmente ser controlados com a interrupção temporária do GLIVEC e/ou com diuréticos e/ou outras medidas de cuidados de suporte apropriadas. No entanto, alguns destes eventos podem ser sérios ou acarretar riscos de vida, tendo em vista vários pacientes com crise blástica terem ido a óbito com uma história clínica complexa de efusão pleural, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

As reações adversas (tabela 9 e 10) são classificadas por ordem de frequência, a mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10000$), incluindo relatos isolados. As reações adversas e suas frequências relatadas na Tabela 9 são baseadas em estudos registrados para LMC e GIST.

Tabela 9 – Reações adversas de estudos clínicos para LMC e GIST

<u>Infecções e infestações</u>	
Incomuns	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofaringite, pneumonia ¹ , sinusite, celulite, infecção do trato respiratório superior, gripe, infecção do trato urinário, gastroenterite, sepse
Rara	Infecção fúngica
<u>Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo</u>	
Muito comuns	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Comuns	Pancitopenia, neutropenia febril
Incomuns	Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia
Rara	Anemia hemolítica
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
Comum	Anorexia
Incomuns	Hipocalemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hipomagnesemia
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Comum	Insônia
Incomuns	Depressão, diminuição da libido, ansiedade
Rara	Confusão mental
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
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
<u>Distúrbios oculares</u>	
Comuns	Edema da pálpebra, hiperlacrimação, visão embaçada, hemorragia conjuntival, conjuntivite,

Incomuns	ressecamento ocular, visão turva Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefarite, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiledema
<u>Distúrbios auditivos e labirínticos</u>	
Incomuns	Vertigem, zumbido, perda da audição
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
Incomuns	Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilação atrial, parada cardíaca, infarto do miocárdio, <i>angina pectoris</i> , efusão pericárdica
<u>Distúrbios vasculares</u>	
Comuns	Rubor, hemorragia
Incomuns	Hipertensão, hematoma, extremidades frias, hipotensão, fenômeno de <i>Raynaud</i>
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</u>	
Comuns	Dispneia, epistaxe, tosse
Incomuns	Efusão pleural ⁵ , dor faringo-laringeana, faringite
Raras	Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
<u>Distúrbios gastrintestinais</u>	
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
<u>Distúrbios hepatobiliares</u>	
Comum	Aumento das enzimas hepáticas
Incomuns	Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia
Raras	Insuficiência hepática ⁹ , necrose hepática ⁹
<u>Afeções da pele e dos tecidos subcutâneos</u>	
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

Raras	tendência de contusão, hipotricose, hipopigmentação da pele, dermatite esfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquia, psoríase, púrpura, hiperpigmentação da pele, erupções bolhosas Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de <i>Sweet</i>), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vasculite leucocitoclástica, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> , pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
<u>Distúrbios músculo-esqueléticos, teciduais e ósseos</u>	
Muito comuns	Espasmos e câibras musculares, dor músculo-esquelética incluindo mialgia, artralgia, dor no osso ⁸
Comum	Edema articular
Incomum	Rigidez articular e muscular
Raras	Fraqueza muscular, artrite
<u>Distúrbios renais e do sistema urinário</u>	
Incomuns	Dor renal, hematúria, insuficiência renal aguda, polaciúria
<u>Distúrbios do aparelho reprodutor e das mamas</u>	
Incomuns	Ginecomastia, disfunção erétil, menorragia, menstruação irregular, disfunção sexual, dor no mamilo, aumento das mamas, edema escrotal
<u>Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento</u>	
Muito comuns	Retenção hídrica e edema, fadiga
Comuns	Fraqueza, pirexia, anasarca, calafrios, rigidez
Incomuns	Dor no peito, mal estar
<u>Investigações</u>	
Muito comum	Aumento de peso
Comum	Perda de peso
Incomuns	Creatinina sangüínea aumentada, creatina fosfoquinase sangüínea aumentada, lactato desidrogenase sangüínea aumentada, fosfatase alcalina aumentada
Rara	Amilase sangüínea 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 gastrointestinal foram mais comumente observadas em pacientes com GIST

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

⁹ Foram relatados alguns casos fatais de insuficiência e necrose hepática

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

Tabela 10 – Reações adversas de relatos pós-comercialização

<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Incomum	Edema cerebral
<u>Distúrbios oculares</u>	
Rara	Hemorragia vítrea
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
Raras	Pericardite, tamponamento cardíaco
<u>Distúrbios vasculares</u>	
Incomuns	Trombose/embolismo
Muito rara	Choque anafilático
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</u>	
Incomuns	Insuficiência respiratória aguda ¹ , doença pulmonar intersticial
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Incomuns	Obstrução intestinal/íleo, hemorragia/necrose tumoral, perfuração gastrointestinal ²
Rara	Diverticulite
<u>Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos</u>	
Incomuns	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar
Raras	Ceratose liquenoide, líquen plano

Muito rara	Necrose epidérmica tóxica
<u>Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo</u>	
Rara	Necrose avascular/osteonecrose de quadril, rabdomiólise/miopatia
Distúrbios reprodutivos	
Muito raro	Corpo lúteo hemorrágico / cisto ovariano hemorrágico

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 gastrointestinal em GIST

Alterações nos testes laboratoriais

- Hematológicas

Em pacientes com LMC, as citopenias, particularmente neutropenia e trombocitopenia foram um achado consistente em todos os estudos, sugerindo freqüência 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 freqüentes que nos outros pacientes com LMC. A freqüência de neutropenias de Grau 3 ou 4 ($CAN < 1,0 \times 10^9/L$) e trombocitopenias (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) sendo entre 4 e 6 vezes mais elevadas em crises blásticas e em fase acelerada (59 – 64% e 42 – 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 ($CAN < 0,5 \times 10^9/L$) e trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) 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 GLIVEC, mas podem, em casos raros, levar a uma interrupção permanente do tratamento. 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 gastrointestinais ou intra-tumorais 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%) foi 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). 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.

SUPERDOSE

Experiência com doses maiores que a dose terapêutica é limitada. Casos isolados de superdose de GLIVEC 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:

1200 a 1600 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.

1800 a 3200 mg (até 3200 mg diariamente por 6 dias): fraqueza, mialgia, aumento de creatina fosfoquinase, aumento de bilirrubina, dor gastrointestinal.

6400 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 gastrointestinal

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, exposto a uma dose única de 980 mg apresentou redução do número de leucócitos e diarreia.

ARMAZENAGEM

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Manter os comprimidos na embalagem original e em lugar seguro.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: 1.0068.0174

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF - SP-23.873

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Importado e embalado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

® = Marca registrada de Novartis Pharma AG, Basileia, Suíça.



BPI 16.06.08 + 12.01.09 + 10.12.09 + MS 22.07.09 (adjuvância em GIST)

2009-PSB/GLC-0235-s