

Ítem: **22.2236 - MATIN® 100 mg e 400 mg - EXP**

Material: **Dimensões: 460 x 300 mm / Cor: PRETO / Papel Off-set 50 g/m²**
Dobragem: 03 dobras em 460 + 02 dobras em 300 mm

26 DEZEMBRO
DESENV. GRÁFICO
DE ARTES FINAIS


MATIN®

IMATINIB 100 mg IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

VÍA ORAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Imatinib mesilato 119,5 mg y 478 mg (eq. a 100 mg y 400 mg respectivamente)
Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, rojo óxido de hierro, macrogol 6000

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

El imatinib se encuentra indicado para: pacientes adultos con Leucemia Mieloides Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica; pacientes adultos con Leucemia Mielode Crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α ; pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada con enfermedad recidivada luego del trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón α . No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia; pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria; pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) integrada con quimioterapia; pacientes adultos con síndrome mielodisplásico / síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrgos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido; pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasas de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa desconocida; pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irrecable, recidivante y/o metastásico; pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o kit (CD117) positivo no resecable; pacientes adultos después de la resección con criterio adjuvante doce TEGI/GIST

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteína tirosina quinasa (código ATC: L01XE01).

Mecanismo de acción

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora de la proteína tirosina-quinasa que inhibe fuertemente la actividad de la tirosina quinasa (TK) Bcr-Abl, así como en diversos receptores TKs: Kit, el receptor del factor de célula madre (SCF), codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio de discordin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonia (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). El imatinib también pode inhibir eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Farmacodinámica

El imatinib inhibe fuertemente el punto de quiebre de la región Abelson (Bcr-Abl) de la proteína tirosina quinasa, sea in vitro, en nivel celular o in vivo. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce a apoptosis en linajes celulares Bcr-Abl positivos, así como, en células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia (Ph) positivo y leucemia linfoblástica aguda (LLA). En ensayos de transformación de colonias celulares utilizando muestras ex vivo de sangre periférica y médula ósea, el imatinib induce a la inhibición selectiva de colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC. *In vivo*, el compuesto demuestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.

Adicionalmente, el imatinib es un inhibidor potente de los receptores de la tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor estimulante de las células germinativas pluripotentes (SCF) c-Kit e inhibe los eventos celulares mediados por los PDGF y SCF. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce a la apoptosis de las células tumorales del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación de activación de c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado, Kit y por la actividad de la Abl quinasas.

Farmacocinética

La farmacocinética del imatinib mesilato fue evaluada a lo largo de un intervalo posológico de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos fueron analizados en el día 1 y en el día 7 ó 28, cuando las concentraciones plasmáticas alcanzaron el estado de equilibrio.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para el imatinib es del 98%. El coeficiente de variación para el AUC (área bajo la curva) plasmática del imatinib está en el intervalo de 40-60% después una dosis oral. Cuando es administrado con una comida rica en grasas, la tasa de absorción del imatinib fue mínimamente reducida (reducción de 11% en la C_{max} y extensión del t_{max} en 1,5 h) con una pequeña reducción en la AUC (7,4%) cuando fue comparada con las condiciones de ayuno.

Distribución

En concentraciones de imatinib clínicamente relevantes, la unión a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente 95% con base en experimentos *in vitro*, principalmente a la albumina y alfa- glicoproteína ácida, con una baja unión a las lipoproteínas.

Metabolismo

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina (GGP71588), el cual presenta *in vitro* una potencia similar al del compuesto original. El AUC (área bajo la curva) plasmática para este metabolito fue de solamente 16% del AUC del imatinib. La unión de la proteína plasmática del metabolito N-desmetilado es similar al del compuesto original.

Eliminación

Con base en la recuperación del compuesto(s) después una dosis oral de imatinib marcado con 14C, aproximadamente 81% de la dosis fue eliminada por las heces (68% de la dosis) y por la orina (13% de la dosis), en el período de 7 días. El imatinib inalterado respondió por el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Después de la administración oral en voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis diaria es adecuada. El aumento medio en el AUC (área bajo la curva) con o aumento de la dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de 25-1000 mg de imatinib, después de la administración oral. No hubo alteración de la cinética del imatinib con la administración repetida y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces, en el estado de equilibrio, cuando fue administrado una vez al día.

Farmacocinética en poblaciones

Con base en el análisis de la farmacocinética en poblaciones, hubo un pequeño efecto de la edad sobre el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes con edad > 65 años). Es improbable que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso corporal en la depuración del imatinib es tal, que, para un paciente pesando 50 kg, se espera que la depuración media sea de 8,5 L/h, mientras que para un paciente pesando 100 kg la depuración aumentará para 11,8 L/h. Estas alteraciones no son consideradas suficientes para justificar un ajuste de la dosis con base en el peso corporal. No hay diferencias entre hombres y mujeres con relación a la cinética de imatinib. El análisis farmacocinético de la población de pacientes del estudio de fase III (LMC recientemente diagnosticada) demostró que el efecto de covariancia y medicación concomitante es pequeño y no justifican el ajuste de dosis.

Farmacocinética en niños

Como en pacientes adultos, el imatinib fue rápidamente absorbido después de la administración oral en pacientes pediátricos, tanto en los estudios de fase I, como en fase II. Dosis de 260 y 340 mg/m² en niños alcanzaron la misma exposición, respectivamente, a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos. La comparación de AUC₍₀₋₂₄₎ en el día

8 y en el día 1 en el nivel de dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación del medicamento de 1,7 veces después de las repeticiones de las dosis únicas diarias.

Insuficiencia funcional orgánica

El imatinib y sus metabolitos no son excretados a través de los riñones en una extensión significativa. Pacientes con insuficiencia renal leve y moderada parecen presentar una exposición plasmática mayor que en pacientes con función renal normal. El aumento es aproximadamente de 1,5 a 2,0 veces, correspondiente a una elevación de 1,5 veces de la glicoproteína alfa-ácida plasmática, a la cual, el imatinib se une fuertemente. El clearance (depuración) del imatinib es probablemente similar entre pacientes con insuficiencia renal y aquellos con función renal normal, una vez que la excreción renal representa la menor vía de eliminación del imatinib (vea "Posología", "Advertencias" y "Farmacodinámica"). Aunque los resultados del análisis farmacocinético hayan mostrado que existen variaciones considerables entre sujetos, la exposición media al imatinib no aumentó en pacientes con grados variados de insuficiencia hepática comparados a los pacientes con función hepática normal (vea "Posología", "Advertencias", "Reacciones adversas", "Farmacocinética", "Farmacodinámica").

Datos de seguridad no-clínicos

El imatinib fue evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Los órganos diana asociados a la acción farmacológica del imatinib incluyen la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfoides, las gónadas y el trato gastrointestinal. Otros órganos diana incluyen el hígado y los riñones. El imatinib fue embriotóxico y teratogénico en ratas.

La fertilidad no fue afectada en el estudio de fertilidad pre-clínico y de desarrollo embrionario inicial, aunque testículos menores y peso del epidídimo, así como, una reducción del número de espermatozoides móviles fueron observados en ratas machos tratadas con dosis elevadas. En el estudio pre-clínico y pre post-natal en ratas, la fertilidad de sus descendientes de primera generación también no fue afectada por el imatinib mesilato.

Ningún órgano diana nuevo fue identificado en el desarrollo del estudio de toxicidad en ratas jóvenes (día 10 al 70 post-parto). En el estudio de toxicidad juvenil, efectos tóxicos en el crecimiento y atraso en la apertura vaginal y separación prepuberal fueron observados en aproximadamente 0,3 a 2 veces en la exposición pediátrica media en la mayor dosis recomendada de 340 mg/m². También se observó la mortalidad de animales jóvenes (más o menos en la fase de desmame) en aproximadamente 2 veces en la exposición pediátrica media con la mayor dosis recomendada de 340 mg/m².

Los resultados encontrados en un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas que recibían 15, 30 y 60 mg/kg/día de imatinib, demostraron una reducción estadísticamente significativa en la longevidad de los machos que recibían 60 mg/kg/día y de hembras que recibían dosis mayores que 30 mg/kg/día. Exámenes histológicos de los descendentes revelaron cardiomiopatía (en ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de glándula preputial causal como causas principales de las muertes o razones para el sacrificio del animal. Los órganos diana con lesiones neoplásicas fueron: riñones, vejiga urinaria, uretra, glándulas preputial y clitoral, intestino delgado, glándulas paratiroideas, glándulas adrenales y estómago no-glándular. Los niveles de efectos no observados para los diversos órganos diana con lesiones neoplásicas fueron 30 mg/kg/día para los riñones, vejiga urinaria, uretra, intestino delgado, glándulas paratiroideas, glándulas adrenales y estómago no-glándular y 15 mg/kg/día para las glándulas preputial y clitoral. El adenocarcinoma de la glándula preputial/clitoral fue reportado con 30 y 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 a 4 ó 0,3 a 2,4 veces la exposición humana diaria (basado en el AUC) después de una dosis de 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente y 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basado en el AUC) a 340 mg/m². El adenoma/carcinoma, papiloma de vejiga urinaria y uretra, adenocarcinomas del intestino delgado, adenomas de las glándulas paratiroideas, tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glándular fueron observados a una dosis de 60 mg/kg/día. La relevancia de estos hallazgos en los estudios de carcinogenicidad en ratas para humanos no es conocida. Un análisis de los datos de seguridad de estudios clínicos y relatos espontáneos de eventos adversos no proporciona evidencias de aumento en la incidencia general de malignidades en pacientes tratados con imatinib mesilato comparado con la incidencia en la población en general. Las lesiones no neoplásicas y no identificadas en la fase inicial de los estudios pre-clínicos fueron en el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Las alteraciones más importantes incluyeron hipertrofia y dilatación cardíaca, desarrollando síntomas de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

CONTRAINDICACIONES

El uso en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes es contraindicado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando se administra el imatinib mesilato concomitantemente con otros medicamentos, se produce un potencial de interacciones medicamentosas. Tome cuidado al usar imatinib mesilato con rifampicina u otros inductores potentes de CYP3A4, cetocoazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4, substratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o substratos de CYP2D6 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (vea "Interacciones medicamentosas").

Hipotiroidismo

Casos clínicos de hipotiroidismo fueron relatados en pacientes sometidos a la tiroidectomía y que están recibiendo reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento con imatinib mesilato. Los niveles de Hormona Estimulante de la Tiroides (HET) deben ser controlados en estos pacientes.

Hepatotoxicidad

En pacientes con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave) se recomienda un cuidadoso control del recuento sanguíneo periférico y de las enzimas hepáticas (vea "Posología", "Reacciones adversas", "Farmacocinética" y "Farmacodinámica"). Cuando el imatinib mesilato es combinado con esquemas de quimioterapia de alta dosis, se ha observado toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de transaminasa e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, relatos fuera de lo común de insuficiencia hepática aguda también fueron observados. El control de la función hepática es recomendado en circunstancias que el imatinib mesilato es combinado con esquemas de quimioterapia también conocido por asociarse con disfunción hepática (vea "Reacciones adversas a medicamentos").

Retención de líquidos

Fueron relatadas eventos de retención hídrica grave (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con leucemia mieloides crónica recién-diagnosticada que tomaron imatinib mesilato. Por lo tanto, se recomienda el control regular del peso corporal de los pacientes. Un aumento rápido e inesperado de peso debe ser cuidadosamente investigado y si es necesario, tomar los cuidados de soporte y medidas terapéuticas apropiadas. En estudios clínicos, hubo un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con historia previa de enfermedad cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca o insuficiencia renal

Pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia renal deben ser cuidadosamente controlados y cualquier paciente con señales o síntomas coherentes de insuficiencia cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio clínico de Fase III en pacientes con GIST metastásico o inoperable, 211 pacientes (12,9%) relataron hemorragia de Grado 3/4 en cualquier lugar. En el estudio clínico de Fase II en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico (estudio B2222), fue relatada hemorragia gastrointestinal en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en el local del tumor en cuatro pacientes (2,7%). Las hemorragias tumorales fueron intraabdominales o intrahepáticas, dependiendo de la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal de tumores puede haber contribuido en aquellos relatos de sangrado gastrointestinal en esta población de pacientes (vea "Reacciones adversas"). Los pacientes deben ser monitorizados para síntomas gastrointestinales en el inicio de la terapia (vea "Reacciones adversas").

Síndrome de la lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) fueron relatados en pacientes tratados con imatinib mesilato. Debido a la posible ocurrencia de SLT, corrección de deshidratación clínicamente significativa y tratamiento de altos niveles de ácido úrico son recomendados antes de iniciar el tratamiento con imatinib mesilato.

Exámenes de laboratorio

Durante la terapia con imatinib mesilato, se deben realizar con regularidad los recuentos sanguíneos completos. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib mesilato fue asociado a la neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, para que estas citopenias ocurran dependen de la fase en que la enfermedad está siendo tratada y son más frecuentes en

pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, si es comparado con los pacientes con LMC en fase crónica. Como fue recomendado en el ítem "Posología", el tratamiento con imatinib mesilato puede ser interrumpido o simplemente reducir la dosis.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser monitorizada regularmente en los pacientes que reciben imatinib mesilato. Como se recomienda en los ítems "Posología" y "Reacciones adversas" no hematológicas, estas anomalías de laboratorio deben ser controladas mediante la reducción de la dosis de imatinib mesilato y/o interrupción del tratamiento. No hay excreción renal significativa de imatinib mesilato y de sus metabolitos. Se sabe que el clearance (depuración) de la creatinina disminuye con la edad y la edad no afectó significativamente la cinética del imatinib mesilato. En pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática de imatinib parece ser mayor que en pacientes con función renal normal, probablemente debido al aumento del nivel plasmático de glicoproteína-alfa ácida, una proteína que se liga al imatinib en estos pacientes. No hay ninguna correlación entre la exposición de imatinib y el grado de insuficiencia renal, el cual es determinado por la medida del clearance (depuración) de creatinina (CCr), entre pacientes con insuficiencia renal leve (CCr: 40 a 59 mL/min) y grave (CCr: <20 mL/min). Entretanto, como se recomienda en el ítem "Posología", la dosis inicial de imatinib puede ser reducida si hubiera intolerancia.

Niños y adolescentes

Fueron relatados casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tomando imatinib mesilato. Los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib mesilato en el crecimiento en niños son desconocidos. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa supervisión del crecimiento de los niños tratados con imatinib (vea "Reacciones Adversas").

Embarazo

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (vea "Datos de seguridad no-clínicos"). No hay estudios clínicos sobre el uso de imatinib mesilato en mujeres embarazadas. Existen relatos de post-comercialización de abortos espontáneos y anomalías congénitas infantiles de mujeres que utilizaron imatinib mesilato. Este medicamento debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficiado esperado sobrepasa el potencial riesgo al feto. Si es usado durante el embarazo, la paciente debe ser informada sobre el potencial riesgo al feto. Imatinib mesilato pertenece a la categoría D de riesgo en el embarazo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

Mujeres con potencial de embarazo

Las mujeres con potencial de embarazo deben ser aconsejadas a usar un contraceptivo efectivo durante el tratamiento. El contraceptivo altamente efectivo es un método de control de natalidad que resulta en una baja tasa de falla (por ejemplo, menos que 1% por año) cuando usado constantemente y correctamente.

Lactancia

Tanto el imatinib como su metabolito activo pueden ser distribuidos en la leche humana. La razón leche/plasma fue determinada como 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche. Considerando la concentración combinada de imatinib y del metabolito y la dosis diaria máxima de leche ingerida por el bebe, sería esperada una exposición total baja (< 10% de una dosis terapéutica). Entretanto, como los efectos de la exposición de bebes a dosis bajas de imatinib son desconocidos, mujeres que estuvieron tomando imatinib mesilato no deben dar de lactar.

Fertilidad

No fueron realizados estudios en humanos del sexo masculino recibiendo imatinib mesilato y sus efectos en la fertilidad y espermatogénesis masculina. Pacientes del sexo masculino preocupados con su fertilidad durante el tratamiento con imatinib mesilato deben consultar a su médico.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y/o utilizar máquinas

Se recibieron relatos de accidentes con vehículos motorizados con pacientes recibiendo imatinib mesilato. Aunque no se tenga la sospecha de que la mayoría de estos relatos sean causados por imatinib mesilato, los pacientes deben ser alertados que pueden ocurrir efectos indeseables como mareo, turbidez visual o somnolencia durante el tratamiento con imatinib mesilato. Por lo tanto, se recomienda cautela para conducir vehículos u operar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones observadas resultando en uso concomitante no recomendado

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib. Las medicaciones administradas concomitantemente que inducen al CYP3A4 (ex.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición al imatinib mesilato. El pre-tratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg diariamente durante 8 días, seguido por una dosis única de 400 mg de imatinib mesilato, aumentó 3,8 veces el clearance de la dosis oral de imatinib mesilato (intervalo de confianza del 90% = 3,5 a 4,3 veces), que representa reducción media en la C_{max} , AUC (0-24) y AUC (0-inf) de 54%, 68% y 74% de los respectivos valores sin tratamiento con rifampicina. Resultados similares fueron observados en pacientes con síntomas malignos tratados con imatinib mesilato mientras recibían drogas antiépilepticas inductoras de enzimas (DAIEs) tales como: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El AUC plasmático para imatinib fue reducido en un 73% cuando fue comparado a pacientes que no recibían DAIEs. En dos estudios publicados, la administración concomitante de imatinib y un producto conteniendo hierba de san Juan produjo una reducción de 30 a 32% en el AUC de imatinib mesilato. En pacientes para los cuales la rifampicina u otros inductores de la CYP3A4 son indicados, se debe considerar agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Otras interacciones que pueden afectar la exposición al imatinib mesilato u otras drogas.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (ej.: cetocoazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición al imatinib (C_{max} y AUC medios del imatinib aumentaron en 26% y 40%, respectivamente) en individuos sanos, cuando fue administrado concomitantemente con una dosis única de cetocoazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener cautela, cuando se administre imatinib mesilato con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el imatinib mesilato:

El imatinib aumenta la C_{max} y el AUC medio de la simvastatina (substrato de la CYP3A4) en 2 y 3,5 veces, respectivamente, indicando una inhibición de CYP3A4 por el imatinib. Por lo tanto, se recomienda cautela cuando se administre imatinib mesilato concomitantemente con substratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (ex.: ciclosporina o pimozida). El imatinib mesilato puede aumentar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (ej.: triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueadores de los canales de calcio, determinados inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como las estatinas, etc). El imatinib también inhibe la actividad *in vitro* de la CYP2C9 y CYP2C19. La extensión del tiempo de protrombina fue observada después de la administración concomitante con warfarina. Por lo tanto, cuando son administrados los derivados cumarínicos, es necesario controlar el tiempo de protrombina de corto plazo, en el inicio y al final de la terapia con imatinib mesilato y debido a la alteración de la dosis. Alternativamente debe ser considerado el uso de heparina de bajo peso molecular. *In vitro*, el imatinib mesilato inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 en concentraciones semejantes a las que afectan la actividad del CYP3A4. El imatinib en la dosis de 400 mg dos veces al día tuvo un efecto inhibidor débil en el metabolismo del metoprolol mediado por la CYP2D6, con la C_{max} y AUC de metoprolol aumentadas en aproximadamente 23%. La coadministración de imatinib con substratos de la CYP2D6, tales como metoprolol, no parece ser un factor de riesgo para interacciones droga-droga y probablemente no sea necesario un ajuste de dosis.

Aspecto Físico

Comprimido de 100 mg: Comprimido recubierto, biconvexo, de coloración amarilla oscura a anaranjado marrón, libre de manchas y defectos.

Comprimido de 400 mg: Comprimido recubierto oblongo, biconvexo, de coloración amarilla oscura a anaranjado marrón, libre de manchas y defectos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USAR

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas y sarcomas, conforme sea apropiado.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, durante una comida y con un vaso grande de agua. Dosis de 400 ó 600 mg deben ser administradas una vez al día, mientras que la dosis diaria de 800 mg debe ser administrada en dosis de 400 mg dos veces al día, en la mañana y en la noche. Para pacientes que no consiguen ingerir los comprimidos recubiertos, puede disolverlos en un vaso de agua o jugo de manzana. El número de comprimidos necesarios deberá ser colocado en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 mL para un comprimido de 100 mg y 200 mL para un comprimido de 400 mg) y luego mezclarlos con una cuchara. La suspensión debe ser administrada inmediatamente después de la completa disolución del o de los comprimidos. El tratamiento debe proseguir desde que el paciente se esté beneficiando con los resultados.

Posología en la LMC:

La dosificación recomendada de mesilato de imatinib es 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica, y 600 mg/día para pacientes en fase acelerada o en fase crónica blástica.

Un aumento en la dosis, de 400 mg para 600 mg u 800 mg en pacientes con la enfermedad en fase crónica, o de 600 mg para un máximo de 800 mg al día en pacientes en fase acelerada o en fase crónica blástica, puede ser considerado en la ausencia de reacciones adversas severas a la droga y de trombocitopenia o neutropenia grave no relacionadas a la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzadas previamente.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Imatinib mesilato en pacientes con LLA Ph+ recaída o refractaria es de 600 mg al día.

Síndrome mielodisplásico/ Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos es de 40 mg/día)

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación de D816 c-Kit o estado mutacional desconocido o que no responde a otras terapias.

Para pacientes con MSA asociada a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la fusión de la quinasas FIP1L1-PDGFR α , se recomienda iniciar con una dosificación de 100 mg/día. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg, para pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga y si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Síndrome eosinofílico / Leucemia eosinofílica

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofílico / leucemia eosinofílica con fusión de la quinasas FIP1L1-PDGFR α demostrada, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la fusión de la quinasas FIP1L1-PDGFR α , se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg para estos pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga y si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Posología en TEGI

La dosis recomendada de mesilato de imatinib es 400 mg/día para pacientes con TEGI no operable y, o metastásico.

Un aumento en la dosis administrada al paciente, de 400 mg para 600 mg u 800 mg, puede ser considerado en la ausencia de reacciones adversas a la droga significativa o intolerable, si las evaluaciones han demostrado una respuesta insuficiente a la terapia.

El tratamiento con mesilato de imatinib en pacientes con TEGI deberá continuar hasta que sea constatada la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de mesilato de imatinib es de 400 mg/día para el tratamiento adjuvante de pacientes adultos después de la resección de TEGI. La duración mínima recomendada del tratamiento es de 36 meses.

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de mesilato de imatinib en pacientes con DFSP es de 800 mg/día

Ajustes de dosis como consecuencia de reacciones adversas

Reacciones adversas al medicamento no hematológicas

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

Si se producen aumento de los niveles de bilirrubina > 3 x el límite superior normal (LSN) o de los niveles de transaminasas hepáticas > 5 x LSN, el tratamiento con imatinib mesilato debe interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina retornen a los valores < 1,5 x LSN y los niveles de transaminasas a los valores < 2,5 x LSN.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No hay experiencia con el uso de imatinib mesilato en niños menores de 2 años con LMC. Existe poca o ninguna experiencia con el uso de imatinib mesilato en niños en otras indicaciones. La dosis en niños debe estar basada en el área de la superficie corporal (mg/m²). La dosis de 340 mg/m² diariamente es recomendada para niños con LMC en fase crónica y avanzada (no exceder la dosis total de 600 mg por día). El tratamiento puede ser dado en dosis única diaria o, alternativamente, la dosis diaria puede ser dividida en dos administraciones – una por la mañana y otra en la noche. (vea “Farmacodinámica” y “Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática:

Imatinib es metabolizado principalmente por vía hepática. Pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg al día. La dosis puede ser reducida si existe intolerancia (vea “Advertencias”, “Reacciones adversas”, “Características farmacológicas”).

Insuficiencia renal:

El imatinib y sus metabolitos no son significativamente excretados por la vía renal. Como el *clearance* (depuración) renal del imatinib es desconsiderado, no se espera una disminución en el *clearance* (depuración) de la droga libre en pacientes con insuficiencia renal. Para pacientes con disfunción renal leve o moderada debe ser administrada la dosis mínima recomendada de 400 mg por día como dosis inicial. Aunque exista informaciones disponibles muy limitadas (vea “Farmacodinámica” y “Farmacocinética”), pacientes con disfunción renal grave o en diálisis también pueden iniciar el tratamiento con dosis de 400 mg. Sin embargo, se recomienda cautela con estos pacientes. La dosis puede ser reducida en el caso que no sea bien tolerada, o puede ser aumentada en caso de falta de eficacia (vea “Advertencias”).

Pacientes de edad avanzada: ninguna diferencia farmacocinética significante relacionada a la edad fue observada en pacientes adultos, en estudios clínicos que incluyeron más del 20% de pacientes con edad igual o superior a 65 años. Ninguna recomendación relativa a la dosis es necesaria para pacientes de edad avanzada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de imatinib mesilato de uso clínico en humanos fue bien caracterizado durante más de 12 años de experiencia con imatinib mesilato. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentó eventos adversos en algún momento. Las RAMs (reacciones adversas al medicamento) informadas con más frecuencia (> 10%) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vómito, calambres musculares, dolor musculoesquelético, diarrea, erupción cutánea, fatiga y dolor abdominal. Los eventos fueron de grado leve a moderado, y solamente 2 a 5% de los pacientes interrumpieron permanentemente la terapia como consecuencia de un evento relacionado al medicamento.

Las diferencias en el perfil de seguridad entre leucemias Ph+ y tumores sólidos son la incidencia y la intensidad más altas de mielosupresión en leucemias Ph+, hemorragias GI e intratumorales en pacientes con GIST (tumor estromal gastrointestinal) y ocurren probablemente como consecuencia de factores relacionados a la enfermedad. Mielosupresión, eventos adversos GI, edema y erupciones cutáneas son frecuentes entre estas dos poblaciones de pacientes. Otras condiciones GI, como obstrucción gastrointestinal, perforación y ulceración, son aparentemente más específicas de la indicación. Otros eventos adversos más notables que fueron observados después de la exposición al imatinib mesilato y que pueden tener relación causal incluyen la hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas, síndrome de lisis tumoral y retardo del crecimiento en niños. Dependiendo de la gravedad de los eventos, puede haber la necesidad de ajuste de dosis. En rarísimos casos, la medicación tendrá que interrumpirse con base en las RAMs. Las reacciones adversas (tabla 10 y 11) son clasificadas por orden de frecuencia, la más frecuente primero, usando la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100, <1/10), poco frecuente (≥ 1/1000, < 1/100), rara (≥ 1/10000, < 1/1000), demasiado rara (< 1/10000), incluyendo informes aislados. Las reacciones adversas y sus frecuencias informadas en la Tabla 10 están basadas en estudios registrados para LMC y GIST.

Tabla 10 – Reacciones adversas de estudios clínicos para LMC y GIST

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: *Herpes zoster*, *herpes simplex*, nasofaringitis, neumonía¹, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis.
Rara: Infección fúngica

Disturbios del sistema linfático y sanguíneo

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes: Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes: Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Rara: Anemia hemolítica

Disturbios del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Anorexia
Poco frecuentes: Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras: Hipercalcemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio
Poco frecuentes: Depresión, disminución de la libido, ansiedad
Rara: Confusión mental

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea²
Frecuentes: Mareo, parestesia, alteraciones en el paladar, hipoestesia
Poco frecuentes: Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, compromiso de la memoria, dolor ciático, síndrome de la pierna inquieta, temblor, hemorragia cerebral
Raras: Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica

Trastornos oculares

Frecuentes: Edema palpebral, aumento del lagrimeo, visión borrosa, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras: Catarata, glaucoma, papiloedema

Trastornos auditivos y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, zumbido, pérdida de la audición

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar
Raras: Arritmia, fibrilación auricular, parada cardíaca, infarto del miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes: Hipertensión, hematoma, extremidades frías, hipotensión, fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes: Derrame pleural⁴, dolor laringofaríngeo, faringitis
Raras: Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, diarrea, vómito, dispepsia, dolor abdominal⁵
Frecuentes: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
Poco frecuentes: Estomatitis, ulceración en la boca, hemorragia gastrointestinal⁶, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raras: Colitis, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas
Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras: Insuficiencia hepática⁸, necrosis hepática⁹

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Muy frecuentes: Edema periorbital, dermatitis/eczema /erupción cutánea
Frecuentes: Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes: Erupción cutánea pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, mayor tendencia de contusión, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasias, folliculitis, petequia, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
Raras: Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción cutánea vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso exantemática aguda generalizada (PEAG)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo⁸
Frecuente: Edema articular
Poco frecuente: Rigidez articular y muscular
Raras: Debilidad muscular, artritis

Trastornos renales y del sistema urinario

Poco frecuentes: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquíuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal

Trastornos del estado general y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes: Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes: Dolor en el pecho, malestar

Investigaciones

Muy frecuente: Aumento de peso
Frecuente: Pérdida de peso
Poco frecuentes: Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina
Rara: Aumento de la amilasa sérica

¹ Neumonía fue informada más frecuentemente en pacientes con LMC en transformación y en pacientes con GIST

² La cefalea fue la reacción adversa más frecuente en pacientes con GIST

³ Basándose en los resultados por pacientes-año, eventos cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva fueron observadas frecuentemente en pacientes con LMC en transformación del que en pacientes con LMC crónica.

⁴ Los sofocos fue encontrado más frecuentemente en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron encontrados con más frecuentes en pacientes con GIST y con

LMC en transformación (LMC-FA y LMC-CB)

⁵ El derrame pleural fue más frecuentemente informada en pacientes con GIST y en pacientes con

LMC en transformación (LMC-FA y LMC-CB) del que en pacientes con LMC crónica

^{6/7} Dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentemente observadas en pacientes con GIST

⁸ Dolor musculoesquelética y eventos relacionados fueron observados con más frecuencia en pacientes con LMC que en pacientes con GIST

⁹ fueron relatados algunos casos fatales de insuficiencia y necrosis hepática

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas a partir de la comercialización y de estudios clínicos adicionales con imatinib mesilato. Están incluidos informes espontáneos de casos así como reacciones adversas severas de estudios clínicos menores o en marcha y de los de programas de acceso expandido. Debido a que estas reacciones se relatan de una población de tamaño desconocido, ni siempre es posible estimar con seguridad sus frecuencias o establecer una relación causal de la exposición a imatinib.

Tabla 11 – Reacciones adversas de informes post-comercialización

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco frecuente	Edema cerebral
<i>Trastornos oculares</i>	
Rara	Hemorragia vítrea
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Raras	Pericarditis, tamponamiento cardíaco
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes	Trombosis/embolismo
Demasiado rara	Choque anafiláctico
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes	Insuficiencia respiratoria aguda¹, enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Poco frecuentes	Obstrucción intestinal/íleo, hemorragia/necrosis tumoral, perforación gastrointestinal²
Rara	Diverticulitis
<i>Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos</i>	
Poco frecuente	Síndrome de la eritrodisestesia palmoplantar
Raras	Queratosis liquenoide, liquen plano
Demasiado rara	Necrosis epidérmica tóxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	
Raras	Necrosis avascular/osteonecrosis de cadera, rabdomiolisis/miopatía
Desconocida	Retardo de crecimiento en niños
<i>Trastornos reproductivos</i>	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico / quiste de ovario hemorrágico
<i>Neoplasia benigna, maligna o inespecífica (incluyendo quistes y pólipos)</i>	
Raro	Síndrome de lisis tumoral

¹ Casos fatales fueron informados en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia grave y otras condiciones severas concomitantes.

² Fueron informados algunos casos fatales de perforación gastrointestinal en GIST

Descripción de Reacciones Adversas al Medicamento seleccionadas

Mielosupresión

La mielosupresión es muy frecuente en pacientes con cáncer tratados con imatinib mesilato. La mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia y anemia fueron las anomalías laboratoriales Grado 3 y 4 informadas con más frecuencia. En general, la mielosupresión presentada en pacientes con LMC [leucemia mieloide crónica] tratados con imatinib mesilato fue generalmente reversible y en la mayoría de los pacientes, no resultó en interrupción o reducción de la dosis. Pocos pacientes necesitaron interrumpir el medicamento. Otros eventos de pancitopenia, linfopenia y depresión de la médula ósea también fueron informados.

La depresión hematológica apareció, en la mayor parte de los casos, con las dosis más altas y, aparentemente, también fue dependiente de la fase de la enfermedad de LMC, con neutropenia y trombocitopenia Grado 3 o 4 entre 4 a 6 veces más altas en fase blástica y acelerada (44% y 63%, respectivamente), en comparación a pacientes recién diagnosticados con LMC FC [fase crónica] (16,7% y 8,9%, respectivamente). Estos eventos pueden ser generalmente controlados con una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con imatinib mesilato, pero raramente exigen discontinuidad. La incidencia de toxicidades hematológicas es menor en pacientes con tumores sólidos (es decir, GIST) que en pacientes con leucemias Ph+, con neutropenia y trombocitopenia Grado 3/4 ocurriendo en aproximadamente 10% y 1%, respectivamente.

Hemorragia

Hemorragias en el SNC y hemorragias GI no son poco frecuentes en pacientes con LMC con compromiso de la función medular basal. Hemorragias son una parte bien conocida de las complicaciones de la enfermedad en una población con enfermedad aguda de leucemia, y pueden ser resultado de trombocitopenia o, menos frecuentemente, de disfunción plaquetaria. Sin embargo, ni todos los pacientes que presentan hemorragias en el SNC o hemorragias GI durante el tratamiento con imatinib presentan trombocitopenia.

La manifestación más frecuente de los sangrados clínicamente significativo fue la hemorragia GI, que ocurrió con más frecuencia en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con GIST metastásico, en los cuales los sangrados pueden ocurrir como parte de la enfermedad subyacente como consecuencia de los sangrados del tumor (hemorragia tumoral/ necrosis tumoral). En el contexto de LMC de primera línea y de GIST adyuvante, las frecuencias observadas de hemorragia GI fueron generalmente las más bajas.

Edema y Retención de Líquidos

Edema es una toxicidad frecuente de imatinib, que aparece en más de 50% de todos los pacientes en todas las indicaciones. El edema está relacionado a la dosis y, aparentemente, hay una correlación de su ocurrencia con los niveles plasmáticos. La manifestación más frecuente es el edema periorbital y la manifestación un poco menos frecuente es el edema de miembros inferiores. En general, no hay necesidad de tratamiento específico. Otros eventos de retención de líquidos ocurren de forma mucho menos frecuente, pero, como consecuencia de la localización del local anatómico, pueden ser potencialmente severas. El evento de retención de líquidos más frecuente fue derrame pleural, observado con más frecuencia en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con GIST metastásico. La frecuencia de la insuficiencia cardíaca fue, en general, baja en pacientes con edema y retención de líquidos. La frecuencia fue más alta en LMC avanzada que en los otros grupos. Esto podría ser explicado por la condición médica peor de pacientes con LMC avanzada. La misma tendencia fue observada para insuficiencia renal en pacientes con edema y retención de líquidos. La mayoría de los pacientes con edema y retención de líquidos era de edad avanzada (> 65 años de edad).

En un estudio clínico, la frecuencia de eventos que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva fue de 1,5% con imatinib vs. 1,1% con IFN-α en pacientes con LMC recién diagnosticada. La frecuencia fue sensiblemente más alta en pacientes con LMC transformada (fase acelerada o crisis blástica), edad más avanzada o con hemoglobina basal de menos de 8 g/dL. Entre todas las indicaciones, una frecuencia más alta de eventos de ICC observada en pacientes con LMC que en pacientes con GIST puede indicar diferencias de algunos de estos factores de riesgo relacionados a la enfermedad. Además de esto, un análisis de seguridad especial recientemente publicada de eventos cardíacos en el estudio EORTC de 942 pacientes con GIST no resecable o metastásico concluyó que el imatinib no induce a insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con GIST, en los cuales la tasa observada fue de aproximadamente 0,2%, aunque esta tasa pueda ser de hasta 2% en una población con enfermedad cardíaca preexistente.

Erupciones Cutáneas y Reacciones Adversas Cutáneas Severas

Una erupción cutánea generalizada eritematosa, maculopapular, prurítica, que puede desaparecer a pesar de la continuación del tratamiento, fue informada. Algunos pacientes pueden presentar prurito sin erupción cutánea y, algunas veces, existe un componente exfoliativo. La nueva erupción en algunos pacientes resultó en una nueva aparición de la erupción cutánea, pero no en todos los pacientes. Estas erupciones generalmente responden a antihistamínicos y a esteroides tópicos. Algunas veces, existe la necesidad de esteroides sistémicos.

Las erupciones cutáneas fueron observadas en hasta un tercio de los pacientes tratados con imatinib en todas las indicaciones. Estas erupciones frecuentemente son pruríticas y aparecen más frecuentemente en la forma de lesiones eritematosas, maculopapulares del antepecho, del tronco o de la cara. Biopsias cutáneas revelaron una reacción tóxica al medicamento con un infiltrado celular mixto. Aunque la mayoría de las erupciones cutáneas sea leve y autolimitante, casos más severos pueden exigir la interrupción o la discontinuidad del tratamiento. No es sorpresa que las reacciones cutáneas hayan sido observadas en una incidencia más elevada del que con placebo en el estudio de GIST adyuvante.

Hepatotoxicidad

Puede ocurrir hepatotoxicidad, ocasionalmente grave, y fue observada en el período preclínico y en el período clínico. Anormalidades en el TFG (prueba de función hepática) generalmente consistieron en elevaciones ligeras en transaminasas, aunque una minoría de los pacientes haya presentado niveles elevados de bilirrubina. La aparición ocurre generalmente en los dos primeros meses del tratamiento, pero ya ocurrió en hasta 6 a 12 meses después del inicio del tratamiento. Los niveles en general normalizan después la suspensión del tratamiento por 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Fosfato sérico bajo y hipofosfatemia (hasta el Grado 3/4) fueron observados de forma relativamente frecuente entre todas las indicaciones; sin embargo, el origen y la significancia clínica de este elemento encontrado no fueron establecidos. Se demostró que el imatinib inhibe la diferencia de monocitos humanos en osteoclastos. La reducción fue acompañada por una reducción en la capacidad de resorción de estas células. Una reducción dependiente de la dosis de RANK-L fue observada en osteoclastos en la presencia de imatinib. Una inhibición mantenida de la actividad osteoclastica puede llevar a la respuesta contrarregulatoria, resultando en niveles elevados de PTH. La relevancia clínica de los estudios clínicos aún es incierta y una asociación con EAs esqueléticos, tales como fracturas óseas, aún no fue demostrada. En el programa de desarrollo clínico, no hubo medición de rutina de fosfato sérico en todos los estudios. Aunque la hipótesis inicial sea de que la hipofosfatemia pueda ser dependiente de la dosis, resultados interpretables de 24 meses del estudio TOPS de Fase III, diseñado para investigar la dependencia de la dosis de desenlaces de seguridad en pacientes con LMC recién diagnosticada, demostraron que el 19,1% vs. El 15,5% y el 5,1% vs. El 0,9% de los pacientes que recibieron 400 mg y 800 mg, respectivamente, presentaron reducción de fosfato sérico o calcio sérico Grado 3/4.

Obstrucción, Perforación o Ulceración Gastrointestinal

Ulceración GI, que en casos extremos puede representar irritación local por imatinib, fue observada en una pequeña porción de pacientes entre todas las indicaciones. Hemorragia tumoral/necrosis tumoral, obstrucción y perforación GI están, aparentemente, relacionadas a la enfermedad, y ocurrieron exclusivamente o con más frecuencia entre pacientes con GIST. En el caso de GIST metastásico, la necrosis tumoral puede ocurrir en el contexto de la respuesta tumoral, raramente llevando a la perforación. Obstrucción GI/íleo ocurrieron con más frecuencia en la población con GIST, en la cual pueden ser causados por obstrucción tumoral de GIST metastásico y, en el contexto adyuvante, por adhesiones de cirugía GI anterior.

Síndrome de lisis tumoral

Una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con imatinib mesilato es considerada posible, aunque algunos casos hayan sido confundidos por medicaciones concomitantes y otros riesgos independientes (vea la sección 6 Advertencias y precauciones).

Retardo del crecimiento en niños

Aparentemente, el imatinib mesilato afecta la estatura de niños, especialmente niños que están en la pre-pubertad. Una relación causal entre el retardo del crecimiento en niños y el tratamiento con imatinib mesilato no puede ser descartada, aunque para algunos casos de retardo de crecimiento existan informaciones limitadas. (Vea la sección 6 Advertencias y

precauciones).

Reacción adversa respiratoria grave al medicamento

Eventos respiratorios severos, algunas veces fatales, fueron observados con el tratamiento con imatinib mesilato, incluyendo insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. Condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes que pueden estar asociadas a eventos respiratorios severos fueron informadas en muchos de estos casos.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Hematológicas

En pacientes con LMC, las citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia fueron pruebas consistentes en todos los estudios, sugiriendo frecuencia más elevada con dosis ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la ocurrencia de citopenias también fue claramente dependiente de la fase de la enfermedad. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de Grado 3 o 4 (RAN < 1,0 x 10⁹/L) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/L) siendo entre 4 y 6 veces más elevadas en fase crónicas blásticas y en fase acelerada (59% – 64% y 42% – 63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente), cuando comparadas con paciente recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica (16,7% de neutropenia y 8,9% de trombocitopenia). En pacientes recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica, fueron observadas neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10⁹/L) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x 10⁹/L) en 3,6% y < 1% de los pacientes, respectivamente. La duración media de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos generalmente se limitó durante 2 a 3 semanas y durante 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos pueden ser habitualmente tratados con reducción de la dosis, o con una interrupción del tratamiento con imatinib mesilato, pero en casos raros, pueden llevar a una interrupción permanente del tratamiento.

En pacientes pediátricos con LMC, la toxicidad observada más frecuente fueron las citopenias de grados 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Generalmente ocurrieron en los primeros meses de erapía. En pacientes con GIST metastásico o inoperable (estudio B2222), fue informada anemia de Grados 3 y 4 en 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que puede haber sido relacionada a los sangrados gastrointestinales o intratumorales al menos en algunos de estos pacientes. Neutropenia de Grado 3 y 4 fue observada en 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia de Grado 3 en 0,7% de los pacientes. Ninguno paciente desarrolló trombocitopenia de Grado 4. La disminución del recuento de glóbulos blancos y neutrófilos ocurrió principalmente durante las primeras seis semanas de la terapia, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Parámetros bioquímicos

La elevación grave de las transaminasas (< 5%) o bilirrubina (< 1%) fue vista en pacientes con LMC y fue generalmente controlada con una reducción o interrupción de la dosis (la duración media de estos episodios fue de aproximadamente una semana). El tratamiento fue interrumpido permanentemente, debido a anomalidades de las pruebas hepáticas de laboratorio, en menos de 1% de los pacientes con LMC. En pacientes con GIST (estudio B2222), fue observado 6,8% de elevaciones de TGP5 (transferasa glutámica pirúvica sérica) de Grado 3 o 4 y 4,8% de elevaciones TGOS (transferasa glutámica oxaloacética sérica) de Grado 3 o 4. La elevación de la bilirrubina fue abajo del 3%.

Hubo casos de hepatitis citolítica y colestática, así como insuficiencia hepática; con evolución fatal en algunos de estos casos.

Atención: aunque los estudios hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque sea indicado y utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles y desconocidos.

SOBREDOSIS

Experiencia con dosis mayores que la dosis terapéutica está limitada. Casos aislados de sobredosis de imatinib mesilat fueron informados espontáneamente y en literatura. Generalmente, los resultados informados en estos casos, fueron la mejora o recuperación. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado y debe recibir un tratamiento sintomático adecuado.

Los eventos informados en diferentes dosis fueron:

Sobredosis en adultos:

1200 a 1600 mg (duración variando entre 1 a 10 días): náusea, vómito, diarrea, rash, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito 1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diariamente durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal. 6400 mg (dosis única): un caso en literatura relató un paciente que presentó náusea, vómito, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas. 8 a 10 g (dosis única): fueron informados vómito y dolor gastrointestinal.

Sobredosis en niños:

Un niño del sexo masculino, de 3 años de edad, fue expuesta a una dosis única de 400 mg y presentó vómito, diarrea y anorexia. Otro niño del sexo masculino, de 3 años de edad, expuesto a una dosis única de 980 mg presentó reducción del número de leucocitos y diarrea. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 y 0800 3330760

PRESENTACIONES

Envases con 30, 60, 200 y 600 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y protegido de la humedad. Mantener los comprimidos en el embalaje original y en lugar seguro. No usar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado Nº 58144



Importado y comercializado por:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina
Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes- MN. 12.674

Elaborado en:
CRISTALIA - Productos Químicos Farmacéuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446



Cód. 22.2236
1 / 16