

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 Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica; pacientes adultos con Leucemia Mieloide 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 sobrevida; 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 rearrangos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ ASM) sin la mutación del B616 c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido; pacientes adultos con síndrome hiperesofinófilo (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR a negativa desconocida; pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, 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 adyuvante de 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 discoidina (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 puede 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 líneas 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 (CGP71588), 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 malabsorto 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 aumentaría 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_{0-24h} 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 un 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 transitorios en el crecimiento y atraso en la abertura vaginal y separación prepucial 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 prepucial 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 prepucial y clitoral, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas adrenales y estómago no-glandular. 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 paratiroides, glándulas adrenales y estómago no-glandular y de 15 mg/g/día para las glándulas prepucial y clitoral.

El estómago y la vesícula biliar fueron observados con efectos similares a los de los demás órganos diana. Los órganos diana con lesiones neoplásicas fueron: riñones, vejiga urinaria, uretra, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas adrenales y estómago no-glandular.

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.

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.

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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

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 estimulante de la proliferación 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 del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado Kit y por la actividad de la Ab1 quinasa.

In vivo, el compuesto demuestra actividad antitumoral como agente único en modelos

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 (m^2). La dosis de 340 mg/ m^2 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 existen 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 de 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 musculosquelético, 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 y 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 fungica

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, linfoadenopatía
Rara: Anemia hemolítica

Disturbios del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Anorexia
Poco frecuentes: Hipocalémia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gata, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras: Hipercalemia, 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, hipopesteza
Poco frecuentes: Migrana, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, compromiso de la memoria, dolor cláctico, síndrome de la pierna inquieta, temblor, hemorragia cerebral
Raras: Aumento de la presión intracranial, convulsiones, neuritis óptica

Trastornos oculares

Frecuentes: Edema palpebral, aumento del lagrimo, 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: Catarrata, 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 cardiaca, 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 laringofaringeo, 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 gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematémesis, quélitis, disfagia, pancreatitis
Raras: Colitis, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas
Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras: Insuficiencia hepática⁶, necrosis hepática⁷

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, hipotrofiosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclastis, foliculitis, petequia, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bulbosas
Raras: Dermatosis 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 musculosqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculosquelético incluyendo migra, artralgia, dolor óseo⁸
Frecuente: Edema articular
Poco frecuente: Rigididad 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, escalofrios, 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 creatinofosfoquinasa 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 observados frecuentemente en pacientes con LMC en transformación del que en pacientes con LMC crónica.

⁴ Los sofocos fueron 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 Dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentemente observadas en pacientes con GIST

⁷ Dolor musculosquelético y eventos relacionados fueron observados con más frecuencia en pacientes con LMC en pacientes con GIST

⁸ 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 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

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuente | Edema cerebral

Trastornos oculares

Rara | Hemorragia vitrea

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes | Pericarditis, tamponamiento cardiaco

Trastornos vasculares

Poco frecuentes | Sofocos, hemorragia

Poco frecuentes | Hipertensión, hematoma, extremidades frías, hipotensión, fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes | Disnea, epistaxis, tos

Poco frecuentes | Derrame pleural⁴, dolor laringofaringeo, 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 gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematémesis, quélitis, disfagia, pancreatitis

Raras: Colitis, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes | Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes | Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia

Raras: Insuficiencia hepática⁶, necrosis hepática⁷

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, hipotrofiosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclastis, foliculitis, petequia, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bulbosas

Raras: Dermatosis 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 musculosqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes | Espasmos y calambres musculares, dolor musculosquelético incluyendo migra, artralgia, dolor óseo⁸

Frecuente | Edema articular

Poco frecuente | Rigididad 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, escalofrios, 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 creatinofosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina

Rara | Aumento de la amilasa sérica

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

² Fueron informados algunos casos fatales de perforación gastrointestinal en GIST

³ Descripción de Reacciones Adversas al Medicamento seleccionadas

⁴ 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 que recibieron 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 raram