

IMATIXA

Imatinib 100mg – 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

Imatixa 100mg

Cada comprimido recubierto de Imatixa 100 mg contiene

Imatinib 100,000mg Dióxido de silicio Coloidal 4,30mg Celulosa microcristalina PH 200 49,20mg Celulosa microcristalina PH 102 49,20mg HPMC E 15 5,50mg Crospovidona CL 20,00mg Estearato de magnesio 2,30mg Opadry II 85F 6,61mg Oxido de hierro amarillo 1,0mg

Imatixa 400 mg

Cada comprimido recubierto de Imatixa 400 mg contiene

Imatinib 400,000mg Dióxido de silicio Coloidal 17,20mg Celulosa microcristalina PH 200 196,80mg Celulosa microcristalina PH 102 196,80mg HPMC E 15 22,00mg Crospovidona CL 80,00mg Estearato de magnesio 9,20mg Opadry II 85F 26,44mg Oxido de hierro rojo 1,0mg

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteína quinasa. Código ATC: L01XE01

Mecanismo de acción

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores de TK: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los acontecimientos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Efectos farmacodinámicos

Imatinib es un inhibidor de la proteína quinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina quinasa in vitro, a nivel celular e in vivo. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo, así como en las células leucémicas nuevas de pacientes con LMC y LLA cromosoma Filadelfia positivos. In vivo, el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los acontecimientos celulares mediados por PDGF y FCT. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se ha implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la quinasa de Abl.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de Imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para Imatinib es del 98 %. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las AUC de los niveles plasmáticos de Imatinib después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de Imatinib se redujo mínimamente (11 % de reducción en $C_{\max}$ y prolongación de $t_{\max}$ de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4 %) comparado con condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción de Imatinib.

Distribución

En base a experimentos in vitro, a concentraciones clínicamente relevantes de Imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95 %, principalmente a albúmina y a alfa-ácido- glucoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

Biotransformación

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra in vitro una potencia similar a la del compuesto inicial. El AUC plasmática para el metabolito fue de solo el 16 % del AUC del Imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N- desmetilado es similar a la del compuesto inicial.

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65 % de la radioactividad circulante (AUC(0-48h)). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores.

Los resultados in vitro mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de Imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacin, penicilina V) solo eritromicina (IC_{50} 50 μ M) y fluconazol (IC_{50} 118 μ M) mostraron inhibición del metabolismo de Imatinib con posible relevancia clínica (ver sección Interacciones con medicamentos).

In vitro Imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de Imatinib en pacientes son 2-4 $\mu\text{mol/l}$, por consiguiente, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los medicamentos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de Imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera ninguna interacción en la administración conjunta de 5- fluorouracilo o paclitaxel e Imatinib.

Eliminación

En base a la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de Imatinib marcado con C14, aproximadamente el 81 % de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68 % de la dosis) y orina (13 % de la dosis). Imatinib inalterado representó el 25 % de la dosis (5 % orina, 20 % heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, la $t_{1/2}$ fue aproximadamente de 18 h, lo que sugiere que una dosis única al día es apropiada. El aumento en el AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25-1000 mg de Imatinib tras la administración oral. No hubo ningún cambio en la cinética de Imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces en estado estacionario cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población

En base al análisis farmacocinético de la población en pacientes con LMC, se observó un pequeño factor edad en el volumen de distribución (aumento del 12 % en pacientes >65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El factor peso en el aclaramiento de Imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente que pese 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso en kilogramos. El sexo no influye en la cinética de Imatinib.

Farmacocinética en pacientes pediátricos

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, Imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en pacientes pediátricos de 260 y 340 $\text{mg/m}^2/\text{día}$ alcanzó la misma exposición a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación del AUC(0-24) en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 $\text{mg/m}^2/\text{día}$ reveló una acumulación de 1,7 veces tras la dosificación repetida una vez al día.

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+ u otras alteraciones hematológicas tratadas con Imatinib), el aclaramiento de Imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas

como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de Imatinib. El análisis confirmó que la exposición de Imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron Imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal de forma significativa. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, lo que corresponde a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente Imatinib. El aclaramiento del fármaco libre de Imatinib es probablemente similar entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa solo una vía de eliminación menor para Imatinib (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético mostraron que existía una variación interindividual considerable, la exposición media a Imatinib no aumentó en los pacientes con varios grados de insuficiencia hepática en comparación con los pacientes con función hepática normal (ver secciones Posología, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de Imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos. Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

El hígado fue un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados en las transaminasas y leves descensos en el colesterol, triglicéridos y niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de los enzimas hepáticos, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar.

Se observó toxicidad renal con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular en monos tratados durante 2 semanas. En varios de estos animales se observaron aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina. En un estudio de 13 semanas en ratas, a dosis >6 mg/kg, se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. En el tratamiento crónico con Imatinib se observó un aumento de la tasa de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) a la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg en base a la superficie corporal). En estos animales el

tratamiento produjo un empeoramiento de las infecciones maláricas normalmente suprimidas.

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se analizó en un ensayo de células bacterianas in vitro (prueba de Ames), en un ensayo de células de mamífero in vitro (linfoma de ratón) y en una prueba in vivo de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para Imatinib en una prueba de células de mamífero in vitro (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica a una concentración de 125 µg/ml.

Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, se produjo una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de esperma móvil a la dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal). Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg. En perros, a dosis orales ≥ 30 mg/kg, también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis. Cuando se administraron dosis a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo ningún efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales post-implantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F1 no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F1 fue de 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) Imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio de toxicología evolutiva juvenil en ratas (día 10 a 70 posparto) con respecto a los órganos diana conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, el retraso en la apertura vaginal y la separación prepucial con una exposición 0,3 a 2 veces superior a la media pediátrica con la dosis más alta recomendada de 340 mg/m². Además, se observó una mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) luego de una exposición de

aproximadamente 2 veces mayor a la promedio pediátrica con la dosis más alta recomendada de 340 mg/m².

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a las que se administró Imatinib a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día se observó una reducción de la longevidad estadísticamente significativa en machos a 60 mg/kg/día y en hembras a ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, la glándula del prepucio y del clítoris, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, las glándulas adrenales y el estómago no glandular.

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 0,5 o 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en pacientes pediátricos (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 1,7 o 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día o 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en pacientes pediátricos (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

Determinadas lesiones no neoplásicas que no habían sido identificadas en los estudios preclínicos anteriores se observaron en el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

El principio activo Imatinib demuestra un riesgo ambiental para los organismos presentes en el sedimento.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

IMATIXA está indicado en el tratamiento de

- Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que el trasplante de médula ósea no se considera un tratamiento de primera línea,
- Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fracaso terapéutico con interferón- alfa o en fase acelerada,
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica,

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia,
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia,
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR),
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α ,
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía. No se ha determinado el efecto de Imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea.

En pacientes adultos y pediátricos, la eficacia de Imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con DFSP no resecable y/o metastásico. La experiencia con Imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Excepto en el caso de la LMC de diagnóstico reciente en fase crónica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas y sarcomas malignos, según el caso.

Para dosis de 400 mg y superiores (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible una cápsula de 400 mg (no divisible).

La dosis prescrita debe administrarse oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg o 600 mg

deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar las cápsulas (p. ej.: pacientes pediátricos), se puede dispersar el contenido en un vaso de agua mineral sin gas o de zumo de manzana.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica se define como blastos ≥ 30 % en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatoesplenomegalia.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha estudiado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en crisis blástica pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas graves y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras el aumento escalonado de la dosis.

Posología para LMC en pacientes pediátricos

La dosis en pacientes pediátricos se basará en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica y LMC en fase acelerada (sin superar la dosis total de 800 mg). La fase acelerada es una fase intermedia entre la fase crónica y el inicio de la crisis blástica; se considera la primera manifestación de resistencia al tratamiento. El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse la dosis en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número limitado de pacientes pediátricos (ver secciones Propiedades Farmacodinamias y Propiedades Farmacocinéticas). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg), en ausencia de reacciones adversas graves y de

Neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia en las siguientes circunstancias

progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras el aumento escalonado de la dosis.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Hematólogos expertos en el tratamiento de esta enfermedad deben supervisar la terapia durante todas las fases de atención.

Pauta de tratamiento

En base a los datos existentes, Imatinib ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia (ver sección Propiedades Farmacodinamias) para pacientes con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del

tratamiento con Imatinib puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a Imatinib han mostrado mejores resultados.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con Imatinib a 600 mg/día puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m²). Se recomienda la dosis de 340 mg/m² diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP en pacientes adultos

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día.

Duración del tratamiento

En el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). En el momento del análisis, la mediana de duración del tratamiento era de 47 meses (24 días - 60 meses).

Posología para SHE/LEC en pacientes adultos

La dosis recomendada de Imatinib es de 100 mg/día para pacientes con SHE/LEC.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para DFSP en pacientes adultos

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

Ajuste de dosis para las reacciones adversas en todas las indicaciones en adultos y pacientes pediátricos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de Imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina >3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas >5 veces el LSNI, Imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a <1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a <2,5 veces el LSNI. El tratamiento con Imatinib puede entonces reanudarse a una dosis diaria reducida.

En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en pacientes pediátricos de 340 mg a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia graves, tal como se indica en la siguiente tabla. Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

Indicación terapéutica	Toxicidad con neutropenia y	Modificación de la posología
SHE/ LEC (dosis inicial 100 mg)	$RAN < 1,0 \times 10^9 /l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$	Interrumpir Imatinib hasta que $RAN \geq 1,5 \times 10^9 /l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /l$. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).
LMC fase crónica, SMD/ SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/ LEC (a dosis de 400 mg)	$RAN < 1,0 \times 10^9 /l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$	Interrumpir Imatinib hasta que $RAN \geq 1,5 \times 10^9 /l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /l$. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave). Si ocurre la situación de $RAN < 1,0 \times 10^9 /l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis reducida de 300 mg.

Indicación terapéutica	Toxicidad con neutropenia y	Modificación de la posología
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave). 3. Si vuelve a presentarse un RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m ² .
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de Imatinib a 260 mg/m ² . Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m ² . Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m ² .

Indicación terapéutica	Toxicidad con neutropenia y	Modificación de la posología
DFSP (a una dosis de 800 mg)	$RAN < 1,0 \times 10^9 /l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$	Interrumpir Imatinib hasta que $RAN \geq 1,5 \times 10^9 /l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /l$. Reanudar el tratamiento con Imatinib a 600 mg. Si vuelve a presentarse un $RAN < 1,0 \times 10^9 /l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.
RAN = Recuento absoluto de neutrófilos ^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). La experiencia en niños con SMD/SMP y DFSP es muy limitada. No hay experiencia en niños ni adolescentes con SHE/LEC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/EMP, DFSP y SHE/LEC en los ensayos clínicos. En la sección Propiedades Farmacodinámicas se resumen los datos publicados actualmente disponibles, aunque no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática: Imatinib se metaboliza principalmente por el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso de que no sea bien tolerada (ver secciones Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

Clasificación de la insuficiencia hepática:

Insuficiencia hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: $\leq 1,5$ LSNI AST: $>LSNI$ (puede ser normal o $<LSNI$ si la bilirrubina total)
Moderada	Bilirrubina total: $>1,5 - 3,0$ LSNI AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: $>3 - 10$ LSNI AST: ninguna

LSNI = Límite superior normal al institucional AST = aspartato- aminotransferasa

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis puede reducirse en caso de que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia (ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada: No se ha estudiado la farmacocinética de Imatinib en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos en pacientes, que incluyeron a más de un 20 % de pacientes de 65 años o mayores, no se han

observado diferencias significativas en la farmacocinética relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis prescrita se debe administrar por vía oral con una comida y un vaso de agua grande para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. Las dosis de 400 mg o 600 mg se deben administrar una vez al día, mientras que la dosis diaria de 800 mg se debe administrar como 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos recubiertos con película, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de zumo de manzana.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administra Imatinib con otros medicamentos existe un potencial de interacciones farmacológicas. Se debe tener precaución al tomar Imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver sección Interacciones con medicamentos), sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina o pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: warfarina y otros derivados cumarínicos) (ver sección Interacciones con medicamentos).

El uso concomitante de Imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e Imatinib (ver sección Interacciones con medicamentos).

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina (ver sección Interacciones con medicamentos). En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad

El metabolismo de Imatinib es principalmente hepático, y solo un 13 % de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con insuficiencia hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos (ver secciones Posología , Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas). Debe tenerse en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática con Imatinib. Cuando se combina Imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse estrechamente la función hepática cuando Imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas (ver secciones Interacciones con medicamentos y Reacciones Adversas).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Imatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección Reacciones Adversas).

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención grave de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, Ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5 % de los pacientes con LMC de diagnóstico reciente tratados con Imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, habrá que actuar con precaución en los pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de choque cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con desgranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con Imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de Imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con Imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar Imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con Imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intratumorales (ver sección Reacciones Adversas). En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que pongan a los pacientes con GIST en mayor riesgo de cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias son parte de la naturaleza y del curso clínico de GIST, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia pos comercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades (ver sección Reacciones Adversas). En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Imatinib .

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con Imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT) (ver sección Reacciones Adversas).

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Imatinib puede interrumpirse o su dosis puede reducirse, tal como se recomienda en la sección Posología .

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe controlarse regularmente en pacientes que estén recibiendo Imatinib.

En pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glucoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a Imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con insuficiencia renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver secciones Posología y Propiedades Farmacocinéticas).

El tratamiento a largo plazo con Imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con Imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar.

Población pediátrica

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con Imatinib. En un estudio observacional de LMC en población pediátrica, se notificó una disminución estadísticamente significativa (pero de poca relevancia clínica) en las puntuaciones medias de la desviación estándar de altura después de 12 y 24 meses de tratamiento en dos pequeños subgrupos, independientes del estado de pubertad o del género. Se recomienda un control estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento con Imatinib (ver sección Reacciones Adversas).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej.: inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (la $C_{máx}$ y AUC medias de Imatinib aumentaron en un 26 % y 40 %, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4).

Se debe obrar con precaución al administrar Imatinib junto con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina seguido de una dosis única de 400 mg de Imatinib produjo una reducción en la $C_{máx}$, y $AUC(0-\infty)$ de al menos el 54 % y 74 % de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con Imatinib mientras tomaban antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de Imatinib disminuyó un 73 % en comparación con los pacientes que no estaban siendo tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e Imatinib.

Principios activos a los que Imatinib puede alterar su concentración plasmática

Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que Imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej.: triazolo-benzodiazepinas, bloqueantes de los canales de calcio derivados de la dihidropiridina, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Debido al aumento conocido en el riesgo de sangrado en combinación con el uso de Imatinib (por ej., hemorragia), los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en lugar de derivados de la cumarina tales como la warfarina.

In vitro, Imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de Imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la $C_{máx}$ y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23 % (IC 90 % [1,16-1,30]). Los ajustes de dosis no parecen ser necesarios cuando Imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6; sin embargo, se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. Se debe considerar la supervisión clínica cuando se administre Imatinib a pacientes tratados con metoprolol.

In vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K_i de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado in vivo después de la administración de

Imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de Imatinib y paracetamol. Por lo tanto, habrá que tener precaución cuando se usen dosis altas de Imatinib y paracetamol de forma concomitante.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra Imatinib conjuntamente (ver sección Advertencias y Precauciones). Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada. Se recomienda precaución en pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina e Imatinib.

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de Imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+ (ver sección Propiedades Farmacodinámicas), pero las interacciones farmacológicas entre Imatinib y los regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de Imatinib, p. ej.: hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada (ver sección Reacciones Adversas). Por tanto, el uso de Imatinib en combinación con otros antineoplásicos requiere una precaución especial.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase post comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado Imatinib . Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Perfil de Seguridad) y se desconoce el riesgo para el feto. No debe utilizarse Imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de Imatinib en la leche materna. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto Imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche materna. Se ha establecido que la proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, es de 0,5 para Imatinib y 0,9 para el metabolito, lo que sugiere una mayor distribución del metabolito en la leche. Si se tiene en cuenta la concentración combinada de Imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, cabría esperar que la exposición total fuese baja (~10 % de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de Imatinib por parte del lactante, las mujeres que toman Imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas macho y hembra (ver sección Perfil de Seguridad). No se han realizado estudios en pacientes tratados con Imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con Imatinib y estén preocupados sobre su fertilidad deben consultar con su médico.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de neoplasias malignas pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede complicar la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del medicamento en investigación debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se observó en el 2,4 % de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4 % de los pacientes en fase crónica tardía tras el fracaso terapéutico con interferón, el 4 % de los pacientes en fase acelerada tras el fracaso terapéutico con interferón y el 5 % de los pacientes en crisis blástica tras el fracaso terapéutico con interferón. En GIST el 4 % de los pacientes interrumpió el medicamento en investigación debido a reacciones adversas asociadas a Imatinib.

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, salvo en dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente se deba a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5 %) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3-4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intratumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (ver sección Advertencias y Precauciones). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones mortales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia (≥ 10 %) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción leves. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, que se describieron principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron graves y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de Imatinib.

Cuando se combinó Imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos de seguridad para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas suspendiendo temporalmente el tratamiento con Imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.

En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la Tabla 1

Tabla 1 Tabla resumen de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zóster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis,
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/ necrosis tumoral*

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia,
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes :</i>	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito,
<i>Raras:</i>	Hipercalemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival,
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiledema
<i>Frecuencia no</i>	Hemorragia vítrea*

<i>conocida:</i>	
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, acúfenos, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva ³ ,
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico,
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ¹¹ *, enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento,
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación,
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*,

Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia hepática ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis/ eccema/ erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudoración
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis,
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular,
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/ miopatía
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Necrosis avascular/ necrosis de cápsula*, retraso en el crecimiento en niños*

Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras:</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/ quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras:</i>	Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia post comercialización con Imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Imatinib.

1) La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST. LMC transformada es el estadio de la enfermedad tras progresar de la fase crónica a la fase acelerada (FA) o la crisis blástica (CB).

- 2) La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3) Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4) Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- 4) El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB) que en pacientes con LMC crónica.
- 6+7) El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.
- 8) Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
- 9) Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con Imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.
- 10) El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- 11) Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BC R-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección Advertencias y Precauciones).

Anormalidades en las pruebas de laboratorio Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN $< 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) de grado 3 o 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59-64 % y 44-63 % para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7 % neutropenia y 8,9 % trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$) de grado 4 en el 3,6 % y en menos del 1 % respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento.

En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4 % y 0,7 % de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5 % y 2,7 % de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7 % de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso en el recuento de leucocitos y neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, momento a partir del cual los valores se mantuvieron relativamente estables.

Bioquímica

Se observó un aumento importante de las transaminasas (<5 %) o de la bilirrubina (<1 %) en pacientes con LMC y normalmente se controló con una reducción o interrupción de la dosis (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1 % de los pacientes con LMC, el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observó un 6,8 % de aumento de ALT (alanina-aminotransferasa) de grado 3 o 4 y un 4,8 % de aumento de AST (aspartato-aminotransferasa) de grado 3 o 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3 %.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica e insuficiencia hepática; en algunos de los cuales el desenlace fue mortal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

:<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIS

La experiencia con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas es limitada. Se han notificado casos aislados de sobredosis con Imatinib de forma espontánea y en publicaciones.

En caso de sobredosis, el paciente deberá estar bajo observación y se le deberá administrar el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado».

Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

1200 mg a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

1800 mg a 3200 mg (hasta 3200 mg al día durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

6400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura médica sobre un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.

8 g a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un niño de 3 años expuesto a una dosis única de 400 mg presentó vómitos, diarrea y anorexia, y otro niño de 3 años expuesto a una dosis única de 980 mg presentó una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente deberá someterse a observación y recibir el tratamiento complementario apropiado.

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. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

Los envases de IMATIXA 100 mg contienen 30, 60 unidades. Conteniendo 10 comprimidos recubiertos con película por blíster.

Los envases de IMATIXA 400 mg contienen 30, 60 unidades. Conteniendo 10 comprimidos recubiertos con película por blíster.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura entre 15°C y 30 °C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.248

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Última revisión: Marzo 2021 (corrección certif.)