IMATIB®
IMATINIB (como Mesilato) 100 y 400 mg
Comprimidos recubiertos
INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada comprimido recubierto de Imatib® 100 mg contiene:

IMATINIB (como MESILATO 119,5 mg)	100,00 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	98,40 mg
CROSPOVIDONA	20,00 mg
ÁCIDO SILICICO COLOIDAL	1,80 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	8,00 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,30 mg
OPADRY II	10,00 mg

Cada comprimido recubierto de Imatib® 400 mg contiene:

IMATINIB (como MESILATO 478,00 mg)	400,00 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA	393,60 mg
CROSPOVIDONA	80,00 mg
ÁCIDO SILICICO COLOIDAL	7,20 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	32,00 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	9,20 mg
OPADRY II	50,00 mg

Código ATC: L01 XX28

Indicaciones
Imatinib está indicado para:
Pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia (bcr-abl) en fase crónica después del fracaso del tratamiento con interferón-alfa, en fase acelerada o crisis blástica.
Pacientes adultos con neoplasia de estroma gastrointestinal (GIST) Kit (CD117) positiva no resecable y/o metastásica.
La eficacia de Imatinib se basa en los índices generales de respuestas hematológicas y citogenéticas. No se dispone de estudios controlados que demuestren aumento de la supervivencia.

Propiedades farmacológicas
Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína tirosina quinasa.
El Imatinib es un inhibidor de proteína tirosina quinasa que en potencia inhibe a la tirosina quinasa Bcr-Abl- *in vitro*, en el ámbito celular, e *in vivo*. El compuesto inhibe de manera selectiva la proliferación, e induce apoptosis en líneas de células positivas para Bcr-Abl, así como en células leucémicas frescas de pacientes con LMC positiva para cromosoma Philadelphia y leucemia linfoblástica aguda (LLA).
In vivo, el compuesto muestra actividad antitumoral como un medicamento único en modelos en animales al utilizar células tumorales positivas para Bcr-Abl.
Además, el Imatinib es un potente inhibidor de tirosina quinasa tipo receptor para factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de células madre (SCF), c-Kit.
Estudios clínicos publicados: La eficacia de Imatinib se basa en los índices generales de respuestas hematológicas y citogenéticas. No hay estudios clínicos controlados que demuestren un beneficio clínico, como disminución de los síntomas relacionados con enfermedad o aumento de la supervivencia.
Tres estudios fase II, no controlados, sin un extremo a ciegas, internacionales, se efectuaron en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia (Ph+) con enfermedad en fase avanzada, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph+ o con LMC en la fase crónica pero con fracaso previo del tratamiento con interferón-alfa (IFN).
En todos los estudios clínicos, 40% de los pacientes tuvo 60 años de edad, y 10 a 12%, >70 años de edad.
Fase crónica, fracaso del interferón: 532 pacientes se trataron con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes se distribuyeron en tres categorías principales: fracaso hematológico (29%), fracaso citogenético (35%), o intolerancia al interferón (36%).
Los pacientes habían recibido una mediana de 14 meses de tratamiento previo con IFN en dosis de >25 x10^6 UI/semana, y todos estuvieron en fase crónica tardía, con un tiempo mediano de 32 meses desde el momento del diagnóstico. La variable de eficacia primaria del estudio fue el índice de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0 a 35% metafases Ph+ en la médula ósea).
En este estudio, 49% de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética mayor que fue completa en 30% (confirmada en 16%) de los pacientes (cuadro 1). Se logró una respuesta hematológica completa en 88% de los pacientes.
Fase acelerada: se inscribió a 235 pacientes con enfermedad en fase acelerada. En los primeros 77 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta, y en los 158 pacientes restantes se inició con 600 mg.
La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, y sin evidencia de leucemia (esto es, depuración de blastos de la médula ósea y la sangre, pero sin recuperación completa de la sangre periférica como para las respuestas completas), o regreso a LMC en fase crónica. Se alcanzó una respuesta hematológica confirmada en 63% de los pacientes (cuadro 1). Es importante que en 21% de los pacientes también se alcanzó una respuesta citogenética mayor, que fue completa en 14% (confirmada en 4%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg, el estimado a nueve meses del índice de supervivencia libre de progresión, y supervivencia general, es de 68% y 83%, respectivamente.
Crisis blástica mieloide: se inscribió a 260 pacientes con crisis blástica mieloide. Noventa y cinco (37%) habían recibido quimioterapia previa para tratamiento de fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados") mientras que 165 (63%) no la habían recibido ("pacientes no tratados"). En los primeros 37 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta, y en los 223 pacientes restantes se inició con 600 mg.
La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia, o regreso a LMC en fase crónica, al utilizar los mismos criterios que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, 26% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica (30% en pacientes no tratados con anterioridad, y 19% en pacientes tratados con anterioridad). El índice de respuesta también fue más alto en los pacientes tratados con 600 mg (29%) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (11%, p = 0.0220). El estimado actual de la supervivencia mediana de los pacientes no tratados, y tratados, con anterioridad, fue de 7,1 y 5,2 meses, respectivamente.
Crisis blástica linfoide: se inscribió a un número limitado de pacientes en estudios fase I (n = 10). El índice de respuesta hematológica fue de 70%, con una duración de dos a tres meses.

Cuadro 1. Respuesta en pacientes con LMC en estudios clínicos

	Estudio 0110 Fase crónica fracaso del IFN (n = 532)	Estudio 0109 Fase acelerada (n = 235)	Estudio 0102 Crisis blástica mieloide (n = 260)
	% de pacientes ($IC_{95\%}$)		
Respuesta Hematológica[1]	88% (84,9 - 90,6)	63% (56,5 – 69,2)	26% (20,9 – 31,9)
Respuesta Hematológica[1] completa (RHC)	88%	28%	4%
Sin evidencia de leucemia (SEL)	No aplicable	11%	3%
Regreso a fase crónica (RAC)	No aplicable	24%	19%
Respuesta Citogenética importante[2]	49% (45,1 - 53,8)	21% (16,2 - 27,1)	13,5% (9,6 - 18,2)
Completa	30%	14%	5%
(Confirmada[3]) [IC 95%]	16% (11,8 - 18,0)	4% (2,1 - 7,7)	1% (0,2 - 3,3)
Parcial	19%	7%	8,5%

[1]Criterios para respuesta hematológica (todas las respuestas por confirmar después de cuatro semanas):
RHC: estudio 0110 [leucocitos <10 x 10^9/L, plaquetas <450 x 10^9/L, mielocitos+metamielocitos <5% en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos <20%, sin afección extramedular] y en los estudios 0102 y 0109 [RAN ≥1.5 x 10^9/L, plaquetas ≥100 x 10^9/L, sin blastos en la sangre, blastos en la MO <5% y sin enfermedad extramedular]
SEL: mismos criterios que para la RHC, pero RAN 11 x 10^9/L y plaquetas 20 x 10^9/L (únicamente 0102 y 0109)
RAC: <15% de blastos en la MO y la SP, <30% de blastos+promielocitos en la MO y SP, <20% de basofilos en SP, sin enfermedad extramedular salvo en el bazo y el hígado (sólo para 0102 y 0109).
MO = médula ósea, ***SP*** = sangre periférica
[2] Criterios para respuesta citogenética: una respuesta mayor combina respuestas tanto completas como parciales: completa (0% metafases Ph+), parcial (1 a 35%)
[3] Respuesta citogenética completa confirmada por medio de una segunda valoración citogenética de la medula ósea efectuada al menos un mes después del estudio inicial de medula ósea.

Propiedades farmacocinéticas
La farmacocinética de Imatinib se ha valorado en un límite de dosificación de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron el día 1 y el día 7 o el día 28, para entonces, las concentraciones plasmáticas habían alcanzado estado estable.
Absorción: La biodisponibilidad absoluta media para la formulación en Comprimido Recubierto es de 98%. Hubo variabilidad alta de las cifras de ABC de Imatinib plasmático entre los pacientes después de una dosis por vía oral. Cuando se administro con una comida con alto contenido de grasa, el índice de absorción de Imatinib mostró reducción mínima (decremento de 11 % de la Cmax, y prolongación del tmax de 1,5 horas), con una reducción pequeña del ABC (7,4%) en comparación con condiciones de ayuno.
Distribución: A concentraciones importantes de Imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de alrededor del 95% con base en experimentos *in vitro*, en su mayor parte a albúmina y glucoproteína alfa-ácida, con poca unión a lipoproteína.
Metabolismo: El principal metabolito circulante en seres humanos es el derivado piperazina N- desmetilado, que muestra potencia similar *in vitro* a la del compuesto original. Se encontró que el ABC plasmática para este metabolito es de solo 16% del ABC para el Imatinib.
El Imatinib y el metabolito N-desmetil juntos explicaron alrededor de 65% de la radiactividad circulante (ABC(0 a 48 horas)). El resto de la radiactividad circulante dependió de varios metabolitos menores.
Los resultados *in vitro* mostraron que la CYP3A4 fue la principal enzima de P450 de seres humanos que cataliza la biotransformación de Imatinib. De un panel de medicaciones posibles (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacina, penicilina V), sólo la eritromicina (CI_{50} 50 µM) y el fluconazol (CI_{50} 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo del Imatinib que podría tener importancia clínica.
Se mostró *in vitro* que el Imatinib es un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores de Ki_1 en microsomas de hígado de seres humanos fueron de 27, 7.5 y 7.9 mmol/L, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de Imatinib en pacientes son de 2 a 4 mmol/L; en consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo de medicamentos coadministrados mediado por CYP2D6 o por CYP3A4/5, o por ambas. El Imatinib no interfirió con las biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de inhibición competitiva de CYP2C8 (K_i = 34,7 µM). Este valor de K_i es mucho más alto que las concentraciones plasmáticas esperadas de Imatinib en los pacientes; en consecuencia, no se espera interacción en el momento de la coadministración de 5-fluorouracilo o paclitaxel e Imatinib.
Eliminación: Con base en la recuperación de uno o varios compuestos después de una dosis de Imatinib marcada con ^{14}C, alrededor de 81% de la dosis se recuperó en el transcurso de siete días en las heces (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis). El Imatinib sin cambios alcanzó el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces); el resto fueron metabolitos.
Farmacocinética plasmática: Después de la administración por vía oral en voluntarios saludables, el $t_{1/2}$ fue de alrededor de 18 horas, lo que sugiere que la dosificación una vez al día es apropiada. El aumento del ABC media con dosis crecientes fue lineal y proporcional a la dosis dentro del límite de 25 a 1000 mg de Imatinib después de la administración por vía oral. No hubo cambio de la cinética del Imatinib con la dosificación repetida, y la acumulación fue de 1,5 a 2,5 veces a estado estable cuando se dosificó una vez al día.
Farmacocinética de la población: Con base en el análisis farmacocinético en la población, la edad tuvo un pequeño efecto sobre el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes de >65 años de edad). No se cree que este cambio sea importante en clínica. El efecto del peso corporal sobre la depuración de Imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg se espera que la depuración media sea de 8,5 L/hora, mientras que para un paciente que pese 100 kg, la depuración aumentará a 11,8 L/hora. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar ajuste de la dosis con base en el peso corporal en kilogramos. El género no influye sobre la cinética del Imatinib.
Disfunción orgánica: El Imatinib y sus metabolitos no se excretan por los riñones a un grado importante. Puede esperarse que la exposición a imatinib aumente si hay alteraciones de la función del hígado. Imatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.
Datos preclínicos publicados sobre seguridad: El perfil de seguridad preclínico del imatinib se valoró en ratas, perros, monos y conejos.
Estudios de toxicidad con múltiples dosis revelaron cambios hematológicos leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios de la médula ósea en ratas y perros.
El hígado fue un órgano objetivo en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos leves a moderados de las transaminasas, y decrementos leves de las concentraciones de colesterol, triglicéridos, proteína total y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de ratas. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante dos semanas, con cifras altas de enzimas hepáticas, necrosis hepatocelular, necrosis de conductos biliares, e hiperplasia de conductos biliares.
Se observó toxicidad renal en monos tratados durante dos semanas, con mineralización focal y dilatación de los túbulos renales, y necrosis tubular. En varios de estos animales se observó aumento del BUN y de la creatinina. En ratas, se observó hiperplasia del epitelio de transición en la papila renal y en la vejiga urinaria en dosis de > 6 mg/kg en el estudio de 13 semanas de duración, sin cambios de parámetros séricos o urinarios. Se observó aumento del índice de infecciones oportunistas con tratamiento crónico con Imatinib.
En un estudio de 39 semanas de duración en monos, no se ha establecido la concentración sin efecto adverso observable (no observable *adverse effect level* [NOAEL]) a la dosis más baja, de 15 mg/kg, aproximadamente un tercio de la dosis máxima en seres humanos, de 800 mg, con base en la superficie corporal. El tratamiento dio por resultado empeoramiento de infecciones por paludismo suprimidas de manera normal en estos animales.
El Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en una valoración de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames), una valoración en células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y una prueba de micronúcleo en ratas *in vivo*. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para el imatinib en una valoración en células de mamífero *in vitro* (ovario de hamster [criceto] chino) para la clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos intermediarios del proceso de manufactura, que también se encuentran en el producto final, resultan positivos para mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de estos intermediarios también resultó positivo en la valoración de linfoma de ratón.
En un estudio de fertilidad, en ratas macho dosificadas durante 70 días antes del apareamiento, el peso de los testículos y del epidídimo, y el porcentaje de espermatozoides móviles estuvieron disminuidos a dosis de 60 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/día, con base en el área de superficie corporal. Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg. También se observó reducción leve a moderada de la espermatogénesis en perros a dosis por vía oral ≥ 30 mg/kg. Cuando se dosificó a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efectos sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A una dosis de 60 mg/kg, las ratas del sexo femenino tuvieron importante pérdida fetal después de la implantación, y un número reducido de fetos vivos. Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg.
El Imatinib fue teratógeno en ratas cuando se administró durante la organogénesis en dosis = 100 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/kg, con base en el área de superficie corporal. Los efectos teratógenos comprendieron exencefalia o encefalocele, falta/reducción de los huesos frontales, y falta de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron en dosis = 30 mg/kg.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Posología y modo de administración
El inicio del tratamiento debe quedar a cargo de un médico experimentado en la terapéutica de pacientes con LMC o GIST.
La dosis prescripta debe administrarse por vía oral, una vez al día con una comida y un vaso grande de agua.
Dosificación: Para pacientes con **LMC en fase crónica** la dosis recomendada es de 400 mg por día y de 600 mg por día para pacientes en **fase acelerada o crisis blástica**. El tratamiento deberá continuarse mientras haya beneficio para el paciente. El aumento de la dosis de 400 a 600 mg en pacientes en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día), en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y de neutropenia o de trombocitopenia severas 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; pérdida de la respuesta hematológica alcanzada previamente. La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m2). Se recomiendan dosis diarias de 260 mg/m2 y de 340 mg/m2 para niños con LMC en fase crónica y fases avanzadas de LMC respectivamente. Sin embargo, la dosis diaria total en niños no deberá exceder las dosis equivalentes a los adultos de 400 y 600 mg respectivamente. El tratamiento puede ser administrado como una única dosis diaria o alternativamente podrá dividirse la dosis diaria en dos administraciones. Actualmente la dosis recomendada está basada en un número pequeño de pacientes pediátricos. No hay experiencia del uso de Imatinib en niños menores de 3 años de edad.
Para pacientes con GIST la dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg para pacientes con GIST no resecable y/o metastásico. El aumento de la dosis de 400 a 600 mg debe ser considerado en ausencia de reacciones adversas de la droga cuando las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento de GIST con Imatinib debe continuarse hasta que haya progresión de la enfermedad.
Reacciones adversas no hematológicas: Si aparece una reacción adversa no hematológica grave con el uso de Imatinib, el tratamiento debe suspenderse hasta que se haya resuelto la reacción. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse según sea apropiado, dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.
Si ocurren aumentos de bilirrubina >3 del límite normal superior institucional (LNSI) o de las transaminasas hepáticas en >5 x LNSI, Imatinib debe suspenderse en tanto las concentraciones de bilirrubina no hayan vuelto a <1.5 x LNSI, y las de transaminasa, a <2.5 x LNSI. El tratamiento con Imatinib puede continuarse después, a una dosis diaria reducida (en adultos la dosis será reducida de 400 a 300 mg o de 600 a 400 mg y en niños de 260 a 200 mg/m2/día).
Reacciones adversas hematológicas: Se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia severas, según se indica en el cuadro que aparece a continuación.

Ajustes de la dosis para neutropenia y trombocitopenia:

LMC en fase crónica y GIST (dosis inicial 400mg) [2]	RAN <1.0 x 10^9 / L, y/o plaquetas <50 x 10^9 /L	1. Suspender Imatinib hasta que RAN ≥ 1.5 x 10^9 / L y plaquetas ≥ 75 x 10^9 / L 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib en dosis de 400 mg. [2] 3. En caso de RAN <1.0 x10^9/L, y/o plaquetas <50 x10^9/L, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib en dosis reducidas de 300 mg. [4]
LMC en fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial de 600 mg) [3]	[1] RAN<0.5x10^9/L,y/o plaquetas <10 x10^9/L	1. Verificar si la citopenia se relaciona con leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea). 2. Si la citopenia no se relaciona con leucemia, se reduce la dosis de Imatinib a 400 mg. [2] 3. Cuando la citopenia persiste dos semanas, se disminuye más la dosis a 300 mg. [4] 4. Si la citopenia persiste cuatro semanas, y no obstante no se relaciona con leucemia, se suspende Imatinib en tanto el RAN ≥1x10^9/L y plaquetas ≥ 20 x10^9/L; después se reanuda el tratamiento a 300 mg. [4]

RAN = recuento absoluto de neutrófilos
[1] que ocurre después de al menos un mes de tratamiento
[2] ó 260 mg/m^2 en niños
[3] ó 340mg/m^2 en niños
[4] ó 200 mg/m^2 en niños

Uso pediátrico: no hay experiencia en el uso de Imatinib en pacientes menores de 3 años de edad.
Insuficiencia hepática: al no haber estudios clínicos de Imatinib realizados en pacientes con daño en su función hepática, no puede darse una indicación específica sobre el ajuste de dosis. Al ser metabolizado Imatinib principalmente por el hígado, si la función hepática está dañada, puede esperarse que la exposición a Imatinib aumente, por ende se debe utilizar Imatinib con precaución en pacientes con falla hepática.
Insuficiencia renal: el Imatinib y sus metabolitos no se excretan de manera importante por los riñones. Dado que la depuración renal de Imatinib es insignificante, no se espera un descenso de la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución cuando hay insuficiencia renal severa.
Pacientes ancianos: no se han observado diferencias farmacocinéticas importantes vinculadas con la edad en pacientes adultos incluidos en estudios clínicos donde más del 20% de los pacientes tenían 65 años de edad o más. No es necesaria una recomendación específica de ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias
Si la función hepática está alterada, puede esperarse que la exposición a Imatinib aumente. Imatinib deberá utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. En estos casos, los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente controlados. No puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis en esta circunstancia, dado que no se han realizado ensayos clínicos con Imatinib en pacientes con daño hepático.
Cuando Imatinib se coadministra con otros medicamentos, hay posibilidad de interacción farmacológica.
Un paciente que había estaba tomando paracetamol para fiebre con regularidad, falleció por insuficiencia hepática aguda. Aunque en la actualidad se desconoce la causa, es

necesario ser cauto cuando se utiliza paracetamol. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil para que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento

Precauciones especiales de empleo

Sobrecarga hídrica y edema: Se han informado casos de retención grave de líquido (derrame pleural, edemas, edema pulmonar, ascitis) en alrededor de 1 a 2% de los pacientes que están tomando Imatinib. Por ende, se recomienda con firmeza que se pese a los pacientes con regularidad. Un aumento de peso rápido e inesperado debe investigarse cuidadosamente, y si es necesario se emprenderán las medidas de cuidado de sostén y terapéuticas apropiadas. En estudios clínicos, hubo aumento de la incidencia de estos fenómenos en pacientes ancianos y en aquellos con antecedente de enfermedad cardiaca.

Irritación gastrointestinal: Imatinib a veces está asociado con irritación gastrointestinal (GI), es por ello que debe ser administrado con una comida y un vaso grande de agua.

Hemorragia gastrointestinal: En el estudio clínico de GIST, se informó que ocho pacientes (5,4%) presentaron sangrado gastrointestinal (GI) y que cuatro pacientes (2,7%) tenían hemorragias en el sitio donde estaba ubicada la neoplasia. Los sangrados neoplásicos eran ya sea intra-abdominales o intra-hepáticas, dependiendo de la ubicación anatómica de las lesiones neoplásicas. Los sitios GI de la neoplasia pueden haber contribuido al reporte de sangrado GI en esta población de pacientes.

Toxicidad Hematológica:

Controles 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 y/o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, tal como ser recomienda en *Posología y Forma de Administración.*

Hepatotoxidad: La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben Imatinib. Tal como se recomienda en Posología y Forma de Administración (Reacciones adversas no hematológicas), estas anormalidades de laboratorio deben ser tratadas interrumpiendo y/o reduciendo la dosis de Imatinib. En pacientes con daño hepático debe ser utilizado con precaución debido a que la exposición a Imatinib puede verse incrementada. Al no haber estudios clínicos de Imatinib en pacientes con daño en su función hepática, no puede darse una indicación específica sobre el ajuste de dosis. No debe utilizarse en pacientes con severo daño hepático a menos que sea claramente necesario. En esos casos, deben realizarse recuentos periféricos de sangre y de enzimas hepáticas con monitoreo cuidadoso.

Nefrotoxicidad: Imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el clearance de creatinina se reduce con al edad y que éste no afecta de forma significativa la cinética de Imatinib. Sin embargo, no puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis en esta circunstancia, dado que se han realizado ensayos clínicos en pacientes con daño renal.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP3A4 (p. ej. Ketoconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. Hubo un aumento importante de la exposición a Imatinib (la Cmáx media y el ABC de Imatinib aumentaron 26% y 40%, respectivamente) en sujetos saludables cuando se coadministró con una dosis única de Ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Es necesario tener precaución cuando se administra Imatinib con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

Las sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo del Imatinib y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo. Las co-medicaciones que inducen la CYP3A4 (p. ej., Dexametasona, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Imatinib. No se han efectuado estudios específicos, pero un paciente que estaba recibiendo tratamiento crónico con Fenitoína (un inductor de la CYP3A4) que recibió dosis diarias de Imatinib de 350 mg, tuvo una ABC_{0-24} de alrededor de un quinto de la ABC_{0-24} típica de 20 µg•h/ml. Esto probablemente refleja la inducción de CYP3A4 por la Fenitoína. Por ende, se recomienda precaución.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede quedar alterada por Imatinib:

El Imatinib aumenta la C_{max} media y el ABC de la Sinvastatina (sustrato de la CYP3A4) 2 y 3.5 veces, respectivamente, lo que indica una inhibición de la CYP3A4 por el Imatinib. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra Imatinib con sustratos de la CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (p. ej., Ciclosporina o Pimozida), y es necesario advertir a los pacientes que eviten el uso de medicinas que se expenden sin receta, y prescriptas, que contienen Paracetamol, o que lo restrinjan. Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridina, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, esto es, estatinas, y otros). Dado que la warfarina se metaboliza mediante la CYP2C9, los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o estándar.

In vitro, Imatinib inhibe la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP2D6, a concentraciones similares a las que afectan la actividad de CYP3A4. Por ende, la exposición sistémica a sustratos de la CYP2D6 está aumentada en potencia cuando se coadministra con Imatinib. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos, y se recomienda precaución.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos adecuados acerca del uso de Imatinib en mujeres embarazadas. Aun así, estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción, y se desconoce el riesgo potencial para el feto. Imatinib no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, es necesario informar a la paciente el posible riesgo para el feto. Es necesario recomendar a las mujeres que tienen potencial de procreación que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Lactancia: Se desconoce si el Imatinib se excreta en la leche humana. En animales, el Imatinib, o sus metabolitos, o ambos, se excretaron de manera extensa en la leche. Por ende, las mujeres que están tomando Imatinib no deben amamantar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Si bien no se han recibido informes específicos, debe informarse a los pacientes que durante el tratamiento con imatinib pueden experimentar efectos indeseables, como mareos o visión borrosa. Por consiguiente, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera maquinarias.

Reacciones adversas

Las complicaciones de la LMC avanzada o el GIST dificultan la evaluación de la causalidad de eventos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y las numerosas medicaciones concomitantes. Imatinib fue generalmente bien tolerado con dosis orales diarias crónicas en pacientes con LMC. La mayoría de los pacientes experimentaron eventos adversos en algún momento, pero la mayoría fueron de grado leve a moderado y la discontinuación del tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el fármaco, sólo se observó en el 1% de los pacientes en fase crónica, el 2% de los pacientes en fase acelerada y el 5% de los pacientes con crisis blástica. En los estudios de GIST, Imatinib fue discontinuado debido a eventos adversos relacionados con la mediación en un 3% de los pacientes. Las reacciones adversas fueron similares en los pacientes con LMC y GIST, con dos excepciones. Se observó menos mielosupresión en GIST y la hemorragia intratumoral sólo fue observada en la población con GIST. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas con más frecuencia fueron náuseas leves, vómitos, diarrea, mialgias, calambres musculares y rash que fueron fácilmente tratables. Un hallazgo común a todos los estudios fueron los edemas periféricos, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o bien reduciendo la dosis de Imatinib en algunos pacientes. Diversos efectos adversos tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema periférico pueden ser descritos de forma conjunta como "sobrecarga hídrica". Estos efectos pueden normalmente ser tratados interrumpiendo el tratamiento con Imatinib, administrando diuréticos u otras medidas terapéuticas de soporte adecuadas. Sin embargo, algunos de estos efectos pueden ser graves o implican riesgo para la vida. Un paciente con crisis blástica murió con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y falla renal. En los estudios clínicos pediátricos no hubo ningún hallazgo especial sobre seguridad. A continuación se detallan las reacciones adversas notificadas, excepto los casos ocurridos en una sola ocasión, por sistemas orgánicos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raros (<1/1000).

Infecciones	
Poco frecuentes:	Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infección de la parte alta de las vías respiratorias
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes:	Neutropenia febril
Poco frecuente:	Pancitopenia, depresión de médula ósea.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Poco frecuentes:	Deshidratación, hiperuricemia, hipokalemia, aumento del apetito, falta de apetito, gota, hipofosfatemia.
Raros:	Hiperkalemia, hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Depresión, ansiedad, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareos, alteraciones del gusto, parestesias, insomnio
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria.
Raros:	Edema cerebral, aumento de la presión intracraneal.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, aumento de la lagrimación, visión borrosa
Poco frecuentes:	Irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbitario
Raros:	Edema macular, papiledema, hemorragia retinal.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo, tinnitus
Trastornos del corazón	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hematoma, hipertensión, hipotensión, rubor, frialdad periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Epistaxis, disnea.
Poco frecuentes:	Tos, derrame pleural, dolor faringo-laríngeo.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal.
Frecuentes:	Distensión abdominal, flatulencia, constipación, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal.
Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, regurgitación, sequedad de boca.
Raros:	Colitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas.
Poco frecuentes:	Ictericia, hiperbilirrubinemia
Raros:	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbitario, dermatitis/eczema/exantema
Frecuentes:	Edema de la cara, edema de los párpados, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudores nocturnos
Poco frecuentes:	Petequias, aumento de la sudación, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Muy frecuentes:	Espasmo y calambres musculares, dolor musculoesquelético, tumefacción de las articulaciones
Frecuentes:	Tumefacción de las articulaciones.
Poco frecuentes:	Ciática
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Falla renal, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, agrandamiento de las mamas, edema escrotal, menorragia, dolor de pezón, disfunción sexual
Poco frecuentes:	Tos, derrame pleural, dolor faringo-laríngeo.
Trastornos qenerales y padecimientos en el sitio de administración	
Muy frecuentes:	Retención de líquido, edema, fatiga.
Frecuentes:	Pirexia, debilidad, escalofríos
Poco frecuentes:	Malestar general, hemorragia
Investigaciones	
Frecuentes:	Aumento de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, disminución del peso, aumento de la creatinin-fosfoquinasa sérica, aumento de la lactato-deshidrogenasa sérica.

Anormalidades en pruebas de laboratorio:

Las citopenias, en particular neutropenia y trombocitopenia, han sido un dato constante en todos los estudios; se sugiere que la frecuencia es mayor a dosis altas, ≥750 mg (estudio fase I). Sin embargo, la aparición de citopenias también dependió claramente de la etapa de la enfermedad; la frecuencia de neutropenias (RAN <1.0 $x10^9$/L) y trombocitopenias (recuento plaquetario <50 $x10^9$/L) grados 3 o 4 fue dos a tres veces más alta en LMC en crisis blástica y fase acelerada (58 a 62% y 42 a 58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con LMC en fase crónica (33% para neutropenia y 17% para trombocitopenia). En LMC en fase crónica se observaron neutropenia (RAN <0.5 $x10^9$/L) y trombocitopenia (recuento plaquetario <10 $x10^9$/L) grado 4 en el 8% y menos del 1% de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios de neutropenia y de trombocitopenia por lo general varió de dos a tres semanas, y de tres a cuatro semanas, respectivamente. Estos fenómenos por lo general pueden tratarse con reducción de la dosis de IMATINIB o interrupción del tratamiento con el mismo, pero en raros casos en los cuales una interacción farmacológica con dosis altas de paracetamol no logró excluirse de manera expresa.

Sobredosificación

La experiencia con dosis de más de 800 mg es limitada. En caso de sobredosis, es necesario observar al paciente y proporcionarle tratamiento de sostén apropiado.

Un paciente con crisis blástica mieloide tomó de manera inadvertida 1200 mg de IMATINIB durante seis días, y experimentó aumentos grado 1 de la creatinina sérica; ascitis y aumento de las concentraciones de transaminasa hepática grado 2, e incrementos de bilirrubina grado 3. El tratamiento se interrumpió de manera temporal, y todas las anormalidades se revirtieron por completo en el transcurso de una semana. El tratamiento se reanudó a una dosis de 400 mg, sin recurrencia de los problemas.

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**

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentación

Envases conteniendo Imatib 100 mg x 180 comprimidos recubiertos; Imatib 400 mg x 30 comprimidos recubiertos.

Conservación y almacenamiento

Conservar este medicamento a temperaturas menores de 30° C, en su estuche original y al abrigo de la luz y de la humedad.

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55.561
Director técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.
Laboratorios **Aspen S.A.**
Remedios 3439/43, C.A.B.A.
Elaborado en: - Laprida 43, Avellaneda - Buenos Aires