

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	matinac®400 (imatinib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	400 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 3 blísteres de PVC ACLAR incoloro / AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS ROWE S.R.L., SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA.
<b>Fabricante, país:</b>	ICLOS URUGUAY S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-031-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de febrero de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Imatinib (eq. a 477,88 mg de mesilato de imatinib)	400,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

MATINAC contiene como principio activo al Imatinib, que es un antineoplásico, inhibidor de la proteína tirosina-kinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa *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 la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y FCT. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación *kit* activa. En la patogénesis de Síndrome Mielodisplásico y Mieloproliferativo (SMD/SMP), Síndrome Hipereosinofílico (SHE), leucemia eosinofílica crónica (LEC) y de Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) se han 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 actividad quinasa del Abl (Tomado de: Buchdunger 1996; Deininger, 2003; Guilhot, 2004).

MATINAC 100, se emplea en el tratamiento de Leucemia mieloide crónica (LMC) en pacientes adultos y pediátricos, cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.

LMC Ph +, en pacientes adultos y pediátricos en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) en pacientes adultos y pediátricos, de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.

LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia, en pacientes adultos.

Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) en pacientes adultos.

Síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR alfa, en pacientes adultos.

Mastocitosis agresiva sistémica (MAS) sin mutación del c-Kit D816V o con situación desconocida para la mutación de c-Kit.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos, en pacientes adultos.

Tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.

Tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al mesilato de imatinib o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Si bien la vía de eliminación renal es cuantitativamente poco importante en la disposición del Imatinib y sus metabolitos, se recomienda evaluar la manifestación de reacciones adversas y signos de toxicidad en pacientes con alteraciones en la función renal.

Dada la necesidad de asegurar un tratamiento prolongado donde la adecuada calidad de vida es uno de los objetivos primarios, se recomienda evaluar adecuadamente la presencia e intensidad de reacciones adversas previsibles según se detalla más arriba (ver Reacciones Adversas).

Por los mismos motivos y en base a las interacciones farmacológicas que se originan a nivel del sistema de la citocromo P450 con fármacos de uso frecuente, se recomienda evaluar periódicamente su presencia (ver Interacciones Farmacológicas).

La relación riesgo-beneficio debe ser considerada cuando exista alguno de los siguientes trastornos:

Anemia, leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia (si es severo, debe ser corregido antes de iniciar el tratamiento de Imatinib; los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente).

#### Hipotiroidismo

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

#### Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos. 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 fallo hepático 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.

#### Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de 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.

#### 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 shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se ha notificado que la situación es reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib.

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.

#### 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)

Embarazo – No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas. Se debe informar de los daños potenciales sobre el feto del uso de Imatinib durante el embarazo o si sale embarazada durante el uso del mismo.

Imatinib fue teratogénico a dosis equivalentes a la máxima dosis en humanos o 800 mg/día, basado en el área de superficie corporal. Categoría Embarazo FDA: D.

Lactancia: No se conoce si Imatinib o sus metabolitos se distribuyen en la leche materna humana. Se estima que aproximadamente el 1.5% de la dosis materna de Imatinib se distribuye en la leche materna. No se recomienda dar lactancia materna durante la quimioterapia debido al riesgo sobre el niño. Imatinib se distribuye en la leche de rata.

Pediatría: Estudios realizados hasta la fecha no han demostrado problemas pediátricos específicos que puedan limitar la efectividad de Imatinib en niños mayores de 3 años con LMC Ph+, fase crónica, con recurrencia después del trasplante de células madres o resistencia al tratamiento con interferón alfa.

Geriatría: Estudios apropiados de LMC realizados hasta la fecha no han demostrado problemas geriátricos específicos que puedan limitar la efectividad de Imatinib en los adultos mayores. Se encontró una mayor incidencia de edema en pacientes mayores de 65 años.

Dental: Los efectos depresores de la médula ósea de Imatinib pueden provocar un incremento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso de la cicatrización, y sangrado gingival. El tratamiento dental, cuando sea posible, debe completarse antes de iniciar el tratamiento o diferirlo cuando el conteo celular retorne a la normalidad. Se debe instruir a los pacientes sobre higiene oral apropiada, incluyendo el uso de cepillos dentales, hilo dental, y mondadientes.

### **Efectos indeseables:**

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil 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.

La mayoría de los pacientes tratados con Imatinib presentan efectos adversos durante el tratamiento, la mayoría de los cuales tienen una severidad de leve a moderada.

#### **Tracto gastrointestinal**

Las náuseas constituyen la reacción adversa más frecuente, presente en el 40 a 60% de los pacientes con LMC en fase crónica y en pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo. En pacientes con LMC en fase avanzada, la frecuencia puede aumentar a un 70%. Generalmente es de intensidad leve a moderada y depende de la dosis de Imatinib. También se ha comunicado dolor abdominal. Las medidas correctivas comprenden administrar el fármaco junto con las comidas (de preferencia la ingesta más importante del día), dividir la dosis diaria en dos tomas y en pacientes con antecedentes de hernia hiatal o esofagitis administrar el fármaco dos horas antes de acostarse. De ser necesario podrán utilizarse fármacos antinauseosos del tipo del ondansetron o proclorpromazina.

Puede observarse también diarrea. Esta reacción adversa es también dependiente de la dosis y, de ser necesario, podrán ser utilizados fármacos antidiarreicos. Se plantea que el mecanismo subyacente dependa de los efectos inhibitorios de la c-Kit a nivel de células marcapaso del intestino (células intersticiales de Cajal).

#### **Edema**

Reacción adversa superficial leve a moderada, quizás sólo en miembros inferiores, que se observa en un 50% de los pacientes. En menos de un 3% de los pacientes pueden observarse casos graves con insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pleural y pericárdica, edema pulmonar, ascitis y anasarca. Los pacientes en mayor riesgo son aquellos que han recibido dosis altas de Imatinib, mayores a 65 años, de sexo femenino y con antecedentes de patología cardíaca o insuficiencia renal. Puede observarse edema periorbital, más manifiesto en la mañana. Si bien se desconoce el mecanismo de esta reacción adversa, podría estar en relación con los efectos inhibitorios del Imatinib sobre distintas quinasas (PDGF-R, ABL). Las medidas correctivas comprenden la restricción de la ingesta de sodio, la administración de diuréticos y la administración tópica de hidrocortisona al 1% o fenilefrina al 0.25%. En pacientes con alto riesgo puede iniciarse el tratamiento de Imatinib con dosis de 300 mg/día, aumentando a 400 o 600 mg/día en función de la respuesta. De manifestarse edema severo, se recomienda retirar el Imatinib e iniciar tratamiento con diuréticos hasta control del cuadro clínico. Para reinstaurar el tratamiento considerar dosis bajas de Imatinib al inicio, posiblemente asociadas a diuréticos y otras medidas orientadas al control del edema.

#### Reacciones cutáneas

Pueden observarse en un 30 a 45% de los pacientes. Generalmente consisten en erupciones generalizadas, autolimitadas, que no obligan al retiro del Imatinib y responden al tratamiento sintomático habitual; aunque en un 3% pueden ser graves. Se trata de reacciones adversas dependientes de la dosis del fármaco por lo que el mecanismo subyacente no involucraría mecanismos inmunológicos; estando quizás relacionado con una disregulación de los mecanismos inflamatorios de la piel por vía de la inhibición de c-Kit de mastocitos y melanocitos epidérmicos. Se observan lesiones macropapulares en antebrazos, tronco y ocasionalmente en la cara, asociadas a prurito. Raramente, en 0.5% de los pacientes se han informado lesiones exfoliativas severas.

Se ha reportado despigmentación localizada y vitiligo. También repigmentación progresiva del pelo.

Para el manejo de los síntomas cutáneos y con el fin de prolongar el mayor tiempo posible el tratamiento antineoplásico puede recurrirse al tratamiento sintomático con antihistamínicos y glucocorticoides tópicos o por vía oral. El tratamiento profiláctico con antihistamínicos podría plantearse para pacientes con conteos de basófilos superiores al 20%.

#### Músculo esquelético

Frecuentemente se observa dolor, calambres, mialgias y artralgias en un 25 a 50% de los pacientes. Si bien los calambres no se asocian con hipocalcemia o hipomagnesemia, pueden responder positivamente a la administración de suplementos de calcio, magnesio o quinina.

#### Transaminasas hepáticas

Generalmente, en un 5 a 7% de los pacientes se observa un aumento leve de las transaminasas que en algunos casos puede ser de mayor entidad. Si bien se desconoce el mecanismo subyacente, los estudios biopsicos plantean un cuadro de hipersensibilidad inducida por fármacos. Usualmente, el aumento de transaminasas se observa luego de 2 a 3 meses de tratamiento y retrocede luego de 2 a 3 semanas de haber retirado el Imatinib. A fin de evaluar la presencia de esta reacción adversa, se recomienda estudiar la función hepática antes del inicio del tratamiento, semanalmente durante el primer mes y luego mensualmente. De observarse un aumento en las transaminasas, evaluar al paciente con mayor asiduidad. La tabla que sigue sugiere directivas de respuesta: (tomada de Guilhot, 2004):

Table 4. Considerations for liver function monitoring during imatinib therapy<sup>a</sup>

**General**

- Obtain LFT results before initiation of imatinib
- Obtain LFT results every other week during first month of treatment
- Obtain LFT results at least monthly after the first month of treatment
- Test more frequently if patient has elevated transaminase levels

**Grade 2 ALT/AST elevation (2.5-5 times the ULN)**

- Review intake of potential hepatotoxins (e.g., acetaminophen, ethanol); substitute for nonessential hepatotoxic medications if possible
- Persistent elevation:
  - Consider more extensive evaluation (e.g., viral hepatitis panel, ferritin level, alpha-1-antitrypsin level, ultrasonography, liver biopsy)
  - Assess continuation of imatinib therapy in light of clinical situation; dose reduction may be warranted

**Grade 3 ALT/AST elevation (>5 times the ULN)**

- Interrupt imatinib therapy and monitor LFTs
- Reintroduce imatinib at reduced dose when LFT results fall to grade 1 levels or lower (ALT/AST <2.5 times the ULN; bilirubin <1.5 times the ULN)
- If no recurrence within 6-12 weeks: consider re-escalation to initial dose, with close LFT monitoring
- If recurrence: perform more extensive evaluation, as described above; discontinue imatinib therapy<sup>b</sup>

Abbreviations: LFT = liver function test; ULN = upper limit of normal.

<sup>a</sup>Data from *Deininger et al.* [31].

<sup>b</sup>Permanent discontinuation of imatinib therapy owing to persistently elevated LFT values has been required in <1% of patients.

## Mielosupresión

Más frecuente en pacientes con leucemia mieloide crónica que en pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo. La prevalencia y severidad aumenta en las etapas finales de la enfermedad, en pacientes con niveles bajos de hemoglobina, con antecedentes de citopenias inducidas por  $\alpha$ -interferon y en tratamiento previo con busulfan. Dado que esta manifestación adversa puede ser prolongada y severa, se recomienda precaución en pacientes donde la hematopoyesis normal residual sea limitada, además de ajustar la intensidad del tratamiento a la etapa de la enfermedad.

En pacientes con leucemia mieloide crónica en etapa crónica, puede recomendarse (si bien la decisión final depende de la gravedad del cuadro, entre otros factores):

Retirar el Imatinib si el conteo absoluto de neutrófilos disminuye a menos de  $1000/\text{mm}^3$  o el conteo de plaquetas de menor a  $50000/\text{mm}^3$

Reiniciar el tratamiento con Imatinib si el conteo de neutrófilos y de plaquetas es superior a  $1500/\text{mm}^3$  y  $100000/\text{mm}^3$  respectivamente.

Si la recuperación es en menos de cuatro semanas, administrar Imatinib en dosis de 400 mg/día

Si la recuperación es en más de cuatro semanas, disminuir la dosis de Imatinib a 300 mg/día, aumentando a 400 mg/día de no manifestarse signos de mielosupresión luego de cuatro semanas de tratamiento

Cabe destacar que ante el riesgo de mielosupresión, se recomienda la administración de Imatinib en las dosis recomendadas procediendo a interrumpir el tratamiento por el período de tiempo que sea necesario; más que administrarlo en dosis subterapéuticas en el supuesto de una menor frecuencia de desarrollo de esta reacción adversa grave.

### Posología y método de administración:

La dosis de MATINAC prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de MATINEB de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg de MATINAC debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos de MATINAC, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de

comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

#### Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de MATINAC para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 400 mg/día.

La dosis recomendada de MATINAC para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día.

La dosis recomendada de MATINAC para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg ó 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o 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; 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 la escalada de dosis.

#### Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de MATINAC para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día.

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

#### Posología para SMD/SMP

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

#### Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de MATINAC es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC. Se puede considerar un aumento 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 GIST

La dosis recomendada de MATINAC para pacientes adultos con GIST maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg ó 800 mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las d La dosis recomendada de MATINAC es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección del GIST.

#### Posología para DFSP

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

#### Dosis Pediátrica Usual

## Posología para LMC

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Se recomienda una dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). 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).

No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> diarios a 570 mg/m<sup>2</sup> diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia no relacionados 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 la escalada de dosis.

## Posología para LLA Ph+

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Se recomienda la dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

## Dosis Geriátrica Usual

Ver Dosis Usual en Adultos

## AJUSTE DE DOSIS PARA LAS REACCIONES ADVERSAS

### Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de MATINAC, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad 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, MATINAC 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 MATINAC puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día, según sea el caso.

### Reacciones adversas hematológicas

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

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrumpir MATINAC hasta que RAN < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas < 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con MATINAC a la dosis Previa (antes de la reacción adversa).
--------------------------------	--	--

<p>LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)</p>	<p>RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>Interrumpir MATINAC hasta que RAN <math>\square\square 1,5 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\square\square 75 \times 10^9/l</math> Reanudar el tratamiento con MATINAC a la dosis previa (antes de la reacción adversa). Si recurre la situación de RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, repetir el paso 1 y reanudar MATINAC a la dosis reducida de 300 mg.</p>
<p>LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>Interrumpir MATINAC hasta que RAN <math>\square\square 1,5 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\square\square 75 \times 10^9/l</math> Reanudar el tratamiento con MATINAC a la dosis previa (antes de la reacción adversa). Si recurre la situación de RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, repetir el paso 1 y reanudar MATINAC a la dosis reducida de 260 mg/m<sup>2</sup>.</p>
<p>LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)</p>	<p>aRAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>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 MATINEB a 400 mg. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta <math>\square\square 20 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\square\square 20 \times 10^9/l</math>, Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue estando relacionada con la leucemia, interrumpir MATINAC hasta que RAN <math>\square\square 1 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\square\square 20 \times 10^9/l</math>, Después reanudar el tratamiento con 300 mg.</p>
<p>LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>aRAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>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 MATINAC a 260 mg/m<sup>2</sup>. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta <math>\square\square 20 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\square\square 20 \times 10^9/l</math>, Después reanudar el tratamiento con 300 mg.</p>

		la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir MATINAC hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ , entonces reanudar el tratamiento con 200 mg /m <sup>2</sup> .
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir MATINAC hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ reanudar el tratamiento con MATINAC a 600 mg. Si ocurre la situación de RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar MATINAC a la reducida de 400 mg.
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrumpir MATINAC hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ reanudar el tratamiento con MATINEB a 600 mg. Si ocurre la situación de RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar MATINAC a la reducida de 400 mg.

RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

<sup>a</sup> que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

Insuficiencia hepática: Imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada.

Clasificación de la función hepática:

Alteración	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSNI AST: > LSNI (puede ser normal o < LSNI si la bilirrubina total es
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5–3,0 LSNI AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: > 3–10 LSNI AST: ninguna

LSNI = límite superior normal institucional

AST = aspartato aminotransferasa

Insuficiencia renal: Los pacientes con alteración 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 que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido seleccionadas basadas en su potencial significancia clínica:

Acetaminofeno (puede incrementar la exposición sistémica de acetaminofeno por la administración concomitante de Imatinib).

Fármacos que causan discrasias sanguíneas (puede potenciar el efecto neutropénico y/o trombocitopénico de Imatinib con el uso concurrente o reciente si estos fármacos provocan los mismos efectos; si es necesario, se debe ajustar la dosis de Imatinib basado en el conteo sanguíneo; las citopénias son dependientes del estado de la enfermedad y son más frecuentes en la fase acelerada de LMC o crisis blástica que en la fase crónica de LMC).

Otros depresores de la médula ósea o radioterapia (puede producir una depresión adicional de la médula ósea; se puede requerir la reducción de la dosis si dos o más depresores de la médula ósea o radioterapia cuando se usen concurrente o subsecuentemente).

Inductores enzimáticos hepáticos del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) incluyendo carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan (Inductores de CYP3A4 puede elevar el metabolismo de Imatinib y por ende reduce la concentración plasmática de Imatinib; se debe considerar el uso de fármacos alternativos).

Inhibidores enzimáticos hepáticos del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) incluyendo claritromicina, eritromicina, jugo de toronja, itraconazol o ketoconazol (Inhibidores de CYP3A4 pueden reducir el metabolismo de Imatinib y por ende elevar la concentración plasmática de Imatinib; se recomienda precaución; el uso concurrente de ketoconazol produce una elevación significativa de Imatinib). Substrato enzimático hepático del citocromo P450 (isoenzima CYP2D6) incluyendo beta-bloqueadores, ciclofosfamida, morfina, oxycodona o antagonistas de serotonina H3 (Imatinib puede incrementar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por la CYP2D6. Imatinib inhibe la isoenzima in vitro; no se han realizado estudios específicos; se recomienda cuidado).

Ciclosporina, dihidropiridina bloqueadores del canal de calcio, pimozida, simvastatina, inhibidores de la reductasa H mg-CoA o triazolo benzodiazepinas (Imatinib puede incrementar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por isoenzima CYP3A4; usar con cuidado toda vez que algunos medicamentos tiene una ventana terapéutica estrecha).

Warfarina (los pacientes que requieran anticoagulación deben recibir heparinas de bajo peso molecular o heparina debido al metabolismo competitivo con Imatinib de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9).

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Ver Advertencias y Precauciones.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

#### **Sobredosis:**

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas (más de 800 mg). No hay antídoto específico para Imatinib. El tratamiento generalmente es sintomático y de soporte.

**Propiedades farmacodinámicas:**

El Imatinib pertenece al grupo de fármacos inhibidores de las señales de transducción, en particular es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa Bcr-Abl.

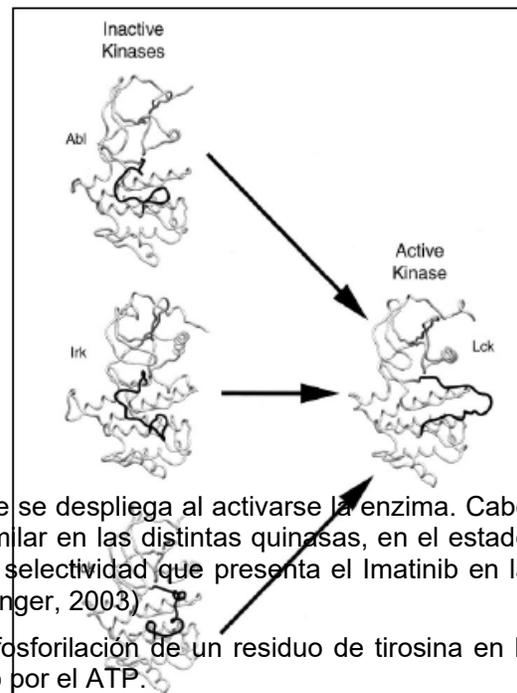
El Imatinib inhibe la proteína tirosina quinasa Bcr-Abl, bloqueando la proliferación y crecimiento de células que expresan bcr-abl o v-abl.

La tirosina quinasa Bcr-Abl posee una estructura bilobular (lóbulo N y lóbulo C) al igual que otras quinazas de organismos eucariotas.

En la interfase entre ambos lóbulos, una serie de residuos forman el sitio catalítico y el sitio de unión del ATP.

En la conformación activa de la enzima, parte de la molécula se despliega adquiriendo una conformación denominada abierta que permite la unión del sustrato. Esta conformación abierta es común para distintas quinazas.

En la figura puede observarse la conformación inactiva (izquierda) de las quinazas Abl, Hck e Lrk y la conformación activa (derecha).

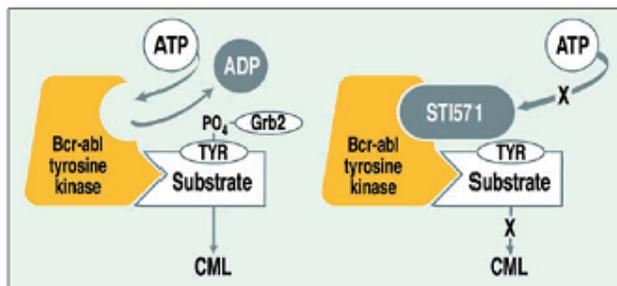


En negro se destaca el sector de la molécula que se despliega al activarse la enzima. Cabe señalar que si bien la conformación activa es similar en las distintas quinazas, en el estado inactivo se observan diferencias que hacen a la selectividad que presenta el Imatinib en la unión a la tirosina quinasa Abl. (Tomado de Deininger, 2003)

La activación de la quinasa Abl depende de la fosforilación de un residuo de tirosina en la posición 393 a partir de un grupo  $\gamma$ -fosfato cedido por el ATP.

El Imatinib es un inhibidor competitivo de la unión del ATP, con una  $K_i$  de 85 nM, que se une a la forma inactiva de la enzima contactando con 21 residuos de aminoácidos. Una vez unido el Imatinib, se producen una serie de cambios estructurales en la molécula que estabilizan esta unión.

La siguiente figura representa el mecanismo de acción del Imatinib (STI571) sobre la tirosina quinasa Bcr-Abl en pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) donde impide la transferencia de un grupo fosfato ( $PO_4$ ) desde el ATP a grupos hidroxilo de residuos de tirosina (TYR) de las moléculas que son su sustrato.



(Tomada de Vlahovic, 2003)

Por último, cabe señalar que el Imatinib es también un potente inhibidor de dos tirosina quinatas de superficie, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R, platelet-derived growth factor receptor) y el factor receptor de células madre (c-Kit, stem-cell factor receptor).

La activación del c-Kit, generalmente asociado con una mutación del c-kit protooncogen, estaría presente en casos de tumores del estroma gastrointestinal.

Por otro lado, se ha asociado un PDGF-R disregulado con gliomas, desórdenes mieloproliferativos, melanomas, carcinomas y sarcomas, incluyendo el dermatofibrosarcoma protuberans.

Estudios con inmunoprecipitados o con proteínas purificadas muestran que el Imatinib posee actividad directa sobre Abl y sus derivados activos v-Abl, Bcr-Abl y Tel-Abl con una IC<sub>50</sub> en el rango de 0.025 µM. La actividad contra PDGF-R y c-Kit es en el mismo rango de concentraciones. La actividad contra otras quinatas de tirosina y serina/treonina es aproximadamente 100 veces mayor, lo que confirma un elevado nivel de selectividad para el Imatinib.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El Imatinib se absorbe bien luego de su administración oral. La administración junto con las comidas no conlleva alteraciones clínicamente significativas en su absorción.

Presenta una farmacocinética lineal con una vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de 18 hs y de 40 hs para el principal metabolito.

Circula en plasma unido en un 99% a proteínas plasmáticas.

Con dosis de 400 mg/día, en el estado de equilibrio los niveles plasmáticos oscilan entre un pico plasmático máximo (C<sub>max</sub>) de 5.4 µM y un valle de 1.43 µM. Estas concentraciones plasmáticas son varias veces superiores a la IC<sub>50</sub> de inhibición de la actividad de tirosina quinasa Bcr-Abl en estudios con células intactas (ver *Efectos Farmacológicos*).

Se metaboliza por vía de enzimas del sistema de la citocromo P450 hepática, fracciones CYP3A4 (principalmente) y CYP3A5. Pueden esperarse interacciones farmacológicas clínicamente significativas a este nivel (ver *Interacciones Medicamentosas*).

Se elimina en un 70% por vía fecal y por vía urinaria. Aproximadamente el 25% de la dosis se elimina sin cambios y el resto en forma de metabolitos.

Los parámetros farmacocinéticos no parecen afectarse por el sexo o la edad.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2021.