

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO:

Nombre del producto:	IMATINIB
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/PVDC/AL con 10 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	CIPLA LTD, MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	CIPLA LTD, VERNA, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-09-152-L01
Fecha de Inscripción:	7 de agosto de 2009
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Imatinib (eq. a 478 mg de mesilato de imatinib)	400,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Imatinib es indicado para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados nuevamente con leucemia Mieloide Crónica positiva del Cromosoma de Filadelfia (LMC) en fase crónica. Su seguimiento es limitado. Imatinib es indicado también para el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica positiva del Cromosoma de Filadelfia (LMC) en crisis severas, fase acelerada o en fase crónica después de un fracaso en la terapia con interferón alfa. Imatinib es también indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia Mieloide Crónica en fase Ph+crónica en los cuales la enfermedad se ha repetido después de un trasplante de células o los que son resistentes a la terapia con interferón alfa. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico en pacientes pediátricos, por ejemplo en la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad o una creciente supervivencia. Imatinib es indicado para el tratamiento de pacientes con kit (CD 117) inaceptable positivo y/o tumor stromal gastrointestinal metastásico maligno. La efectividad del Imatinib en TSGI se basa en la respuesta objetiva. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico en pacientes pediátricos, por ejemplo en la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad o una creciente supervivencia.

Contraindicaciones:

El uso de Mesilato de Imatinib es contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al mismo o a cualquier otro componente

Precauciones

Retención de fluido y edema: El Mesilato de Imatinib se asocia a menudo al edema y a la retención de fluidos seria. Los pacientes deben ser pesados y supervisados regularmente por los síntomas y signos de retención de fluido. Un rápido e inesperado aumento de peso debe ser investigado cuidadosamente y proporcionarle el tratamiento adecuado. Irritación gastrointestinal:

El Mesilato de Imatinib se asocia a veces a la irritación gastrointestinal, debe ser administrado con alimento y un vaso grande de agua para reducir al mínimo este problema. Hemorragia:

En pacientes con Tumor stromal gastrointestinal, en sitios gastrointestinales del tumor puede ocurrir, sangramiento gastrointestinal o sangramiento intratumoral o ambos. Toxicidad Hematológica:

El tratamiento con Mesilato de Imatinib es asociado con Neutropenia o Trombocitopenia. Se debe realizar un conteo de sangre completo durante el primer mes y en el segundo mes cada dos semanas y después periódicamente según sea indicado por el clínico. La aparición de estas citopenias depende de la etapa de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con fase crónica de Leucemia Mieloide Crónica (Ver

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Hepatoxicidad:

Con el Mesilato de Imatinib puede ocurrir hepatotoxicidad ocasionalmente severa. La función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) se debe supervisar antes de la iniciación del tratamiento y mensualmente o según lo indicado por el clínico. Las anormalidades del laboratorio se deben controlar con la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Mesilato de Imatinib (Ver Dosis y Administración) . Pacientes con insuficiencias hepáticas deben ser supervisados de cerca porque la exposición al Mesilato de Imatinib puede ser aumentada. Pues no hay estudios clínicos del Mesilato de Imatinib en pacientes con la función hepática deteriorada, ningún consejo específico referente al ajuste de dosificación inicial no puede ser dado.

Toxicidad del uso a largo plazo:

El seguimiento de la mayoría de los pacientes tratados con Imatinib es relativamente corto, porque no hay datos de seguridad a largo plazo. Evitar la conducción de vehículos u operar máquinas peligrosas.

Efectos indeseables.

Leucemia Mieloide Crónica:

La mayoría de los pacientes tratados con Mesilato de Imatinib experimentan eventos adversos en algún momento, los cuales son de grado moderado. Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la droga son náuseas, vómitos, diarreas, edemas y calambres musculares.

La reacción adversa más frecuente es el edema periorbital o en los miembros inferiores y es controlada con diuréticos, otras medidas de apoyo o reduciendo la dosis de Mesilato de Imatinib (Ver Dosis y Administración).

Una variedad de eventos adversos son presentados como retención fluida local o general donde se incluye la efusión pleural ascitis, edema pulmonar y aumento rápido del peso o sin el edema superficial. Estos eventos parecen ser relativos a la dosis, son más comunes en las crisis severas y los estudios acelerados de la fase (donde la dosis es 600 mg/día) y son frecuentes en los ancianos.

Estos eventos son controlados generalmente interrumpiendo el tratamiento de Mesilato de Imatinib, con diuréticos u otras medidas de apoyo apropiadas.

Toxicidad Hematológica: Dentro de la Leucemia Mieloide Crónica se pueden presentar citopenias y particularmente neutropenia y trombocitopenia. La aparición de citopenias en pacientes con leucemia mieloide crónica depende del estado de la enfermedad, con una frecuencia de grado 3 ó 4 neutropenia y trombocitopenia entre 2 y 3-fold más arriba de la crisis severa y la fase acelerada en comparación con la fase crónica.

Hepatotoxicidad: Puede ocurrir elevación de transaminasas o bilirrubina, las cuales son controladas con una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Tumor stromal gastrointestinal: La mayoría de los pacientes que son tratados con Mesilato de Imatinib experimentan eventos adversos en algún momento, los más frecuentes son náuseas, diarreas, dolor abdominal, calambre muscular, fatiga y rash. La mayoría de estos eventos son de moderados a severos.

Posología y modo de administración:

La terapia se debe iniciar por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica o tumor stromal gastrointestinal. La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para pacientes adultos con LMC en fase crónica y 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis severa. La dosis recomendada de Imatinib es 260 mg/m² para niños con LMC Ph+crónica recurrente después de un trasplante de células o los que son resistentes a la terapia con interferón alfa. La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día o 600 mg/día para pacientes adultos con rechazo y/o metastasis, TSGI maligno. La dosis prescrita se debe administrar por vía oral, con una comida y un vaso grande de agua. Dosis de 400 mg o 600 mg se debe administrar una vez al día, mientras que dosis de 800 mg se debe administrar como 400 mg dos veces al día.

El tratamiento puede ser continuado mientras no haya evidencia de la enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. En LMC, la dosis se incrementa desde 400 mg a 600 mg en pacientes adultos con la enfermedad en fase crónica, o de 600 mg a 800 mg (administrar como 400 mg dos veces al día) en pacientes adultos en fase acelerada o crisis severa puede ser considerada en ausencia de reacción adversa severa de la droga y una trombocitopenia o neutropenia relacionada a una no-leucemia severa en las siguientes circunstancias:

1-Progresión de la enfermedad (en cada momento); Dificultad para alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de los últimos 3 meses de tratamiento; dificultad para alcanzar una respuesta citogenética después de los 6 a 12 meses de tratamiento; o pérdida de la respuesta citogenética o hematológica alcanzada previamente. En niños con LMC en fase crónica, la dosis diaria puede ser incrementada bajo circunstancias similares a aquellas que se llevan a cabo para un incremento de la dosis en un adulto con la enfermedad en fase crónica, de 260 mg/m²/día a 340 mg/m²/día cómo se indicó clínicamente. La dosis de Imatinib debe incrementarse al menos un 50 %, y la respuesta clínica debe ser cuidadosamente monitoreada, en pacientes recibiendo Imatinib con un potente inductor CYP3A4 tal como Rifampicina o Fenitoína. Para una dosis diaria de 800 mg y mayor la dosis debe ser administrada utilizando la cápsula de 400 mg para disminuir la exposición al hierro, los pacientes a una dosis total de 1 200 mg diarios pueden tener un incremento de susceptibilidad al exceso de hierro. Si las muestras de sangre de rutina indican incremento en los niveles de hierro, considerar la disminución de la fuente de exposición al mismo.

Dosis ajustadas para Hepatotoxicidad y otras reacciones adversas no-Hematológicas:

Si una reacción adversa no hematológica severa se convierte (por ejemplo hepatotoxicidad severa o retención de fluido severo), el mesilato de Imatinib debe ser suspendido hasta que el evento desaparezca.

Después, el tratamiento se puede reanudar como se indica dependiendo de la severidad inicial del evento. Si ocurren elevaciones de la bilirrubina en el límite superior institucional de lo normal mayor de 3X o en el hígado, las transaminasas en el límite superior institucional de lo normal mayor de 5X el mesilato de Imatinib debe ser suspendido hasta que los niveles de bilirrubina sean retornados a menos de 1.5X y los niveles de transaminasas a menores de 2.5X.

El tratamiento con Mesilato de Imatinib se puede continuar en una dosis diaria reducida (ejemplo 400 mg a 300 mg ó 600 mg a 400 mg). En niños las dosis diarias pueden ser reducidas bajo las mismas circunstancias de 260 mg/m²/día a 200 mg/m²/día o de 340 mg/m²/día a 260 mg/m²/día respectivamente. Ajuste de dosis para Reacciones Adversas Hematológicas: Se recomienda la interrupción o la reducción de la dosis del tratamiento en caso de una neutropenia y trombocitopenia severa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

Se recomienda precaución al administrar el Mesilato de Imatinib con los inhibidores de la familia CYP3A4 (ejemplo ketoconazol itraconazol, eritromicina, claritromicina) Las sustancias que inhiben la actividad del isoenzima del citocromo P450 (CYP3A4) pueden disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones del Imatinib. Hay un aumento significativo en la exposición al Mesilato de Imatinib cuando es co-administrado con ketoconazol (inhibidor CYP3A4).

Drogas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

Las sustancias que son inductores de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. Los medicamentos que inducen el CYP3A4 (ejemplo dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o St. John's Word) pueden reducir la exposición al Mesilato de imatinib.

Drogas que pueden tener alteradas las concentraciones plasmáticas por el Mesilato de Imatinib.

Imatinib aumenta la C_{máx} y el AVC de Simvastatina (Sustrato CYP3A4) 2- y 3.5 fold, respectivamente sugiriendo una inhibición del CYP3A4 en el Imatinib. Se recomienda la precaución particular al administrar el Mesilato de Imatinib con los sustratos CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (ejemplo ciclosporina o pimozida). El Mesilato de Imatinib incrementa la concentración plasmáticas de otras drogas metabolizadas CYP3A4 (ejemplo triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores de canal dihidropiridina cálcica, ciertos inhibidores HMG-CoA reductasa etc.) Porque la warfarina es metabolizada por CYP2C9 y CYP3A4, los pacientes que requieren la anticoagulación deben recibir el de bajo peso molecular o la heparina estándar.

In vitro. El Mesilato de Imatinib inhibe las concentraciones similares de la actividad de los isoenzimas CYP2D6 del citocromo P450 que afectan la actividad del CYP3A4. Se espera que la exposición sistémica a los sustratos de CYP2D6 sea aumentada cuando está co-administrada con el Imatinib. No se ha realizado ningún estudio específico y se recomiendan tomar precaución.

Carcinogénesis, mutagénesis y debilitación de la fertilidad: Los estudios de carcinogenicidad no se han realizado con el Mesilato de Imatinib el cual no era genotóxico cuando estaba probado en un análisis in vitro de células bacterianas (ensayo de Ames), en un ensayo in vitro de las células mamíferas (linfoma del ratón) y un ensayo in vitro del micronúcleo de la rata. En ratas masculinas la dosis clínica máxima causó la disminución de peso y por ciento de espermias motiles testiculares y epididimal. En la dosis clínica máxima las ratas femeninas tenían pérdida fetal de la post implantación

significativa y un número reducido de fetos vivos. Estos efectos sobre la fertilidad no fueron considerados con el uso de dosis más bajas. Madres que lactan:

No es conocido si el Mesilato de Imatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia del Mesilato de Imatinib en pacientes pediátricos no se ha establecido. Uso geriátrico:

La eficacia del Mesilato de Imatinib es similar en pacientes jóvenes y adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo y lactancia:

Las mujeres con potencial para la maternidad deben ser asesoradas para evitar el embarazo. Si el Mesilato de Imatinib se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, la misma debe ser informada del peligro potencial al feto.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

Evitar conducir maquinarias y vehículos durante el tratamiento.

Sobredosis.

La experiencia con dosis mayores de 800 mg es limitada. En caso de una sobredosificación, el paciente debe ser observado y controlado con tratamiento de apoyo apropiado.

Propiedades farmacodinámicas.

Imatinib tabletas revestidas contiene Mesilato de Imatinib equivalente a 400 mg de Imatinib base libre. Mesilato de Imatinib es designado químicamente como 4-[(4-metil-1-piperacil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-piridinil]aminofenil]benzamida metanosulfonato.

Mesilato de Imatinib es una proteína - tirosina quinasa inhibidor que inhibe el Bcr-Abl tirosina - quinasa, el constitutivo anormal de la tirosina quinasa creado por la anormalidad del Cromosoma Filadelfia en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) El Imatinib es además un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento plaqueta-derivado (PDGF) y el factor de la célula ítem (SCF), c-kit, e inhibidor PDGF- y SCF- mediados por eventos celulares. In Vitro, Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en las células stromal gastrointestinales del tumor que expresan una mutación activando c-kit .

Imatinib es un inhibidor competitivo de ATP unido al dominio de receptores tirosina quinasa como un KIT. El cual previene la transferencia del fosfato de ATP al sustrato y por lo tanto inhibe la transducción de la señal. Imatinib inhibe la actividad de la quinasa asociada con las mutaciones del kit que constituyen la activación de los receptores kit y también con el kit en su estado natural. Imatinib reduce la fosforilación tirosina en una variedad de células (TSG1882) establecido para un paciente con TSGI, con una ganancia de la función de la mutación del KIT causando activación SCF independiente. Se observó una inhibición completa a una concentración de 1 umol/L (la concentración en la que al 50 % de la actividad fue inhibida [IC50] no ha sido reportada. Imatinib puede ser inhibido por la actividad del KIT tirosina quinasa en una variedad de células SCF-dependiente (incluyendo células de leucemia mieloide y células pequeñas de cáncer de pulmón (SCLC)), en una IC50 de 0.1 umol/L basadas en ensayos de células y 0.2 umol/L utilizando un ensayo in Vitro quinasa y llegó a concluir a una concentración de 1 umol/L.

La actividad inhibitoria de Imatinib contra el KIT es compatible con los efectos contra la tirosina quinasa asociada con BCR-ABL v-ABL, TEL-ABL y receptores PDGF, dicha inhibición fue observada en IC50 de 0.1 - 0.35 umol/L basada en ensayo de células, y en IC50 de 0.1-0.025 - 0.038 umol/L en fosforilación de sustrato in Vitro.

Constitutivamente activa la señalización del KIT en el GIST882 y GIST780 en una variedad de células las cuales fueron inhibidas por incubación con Imatinib 0.1 - 10 umol/L de 4 - 7 días y 1 umol/L para 2 días respectivamente, resultando una disminución en la proliferación de células y a una dosis dependiente hay un incremento en apoptosis temprana.

Centrar la formación se disminuirá por lo menos 20 veces a concentraciones de >0.1 umol/L. El crecimiento y viabilidad de una leucemia de células mastocitos con KIT constitutivamente activo y también células SCF dependientes (SCLC y células de leucemia mieloide) también fue inhibido por Imatinib 1 umol/L. Estos efectos son comparables a la actividad de Imatinib contra una variedad de células CML expresando BCR-ABL en dicha inhibición la proliferación fue observada a una concentración de 1 umol/L. En modelos animales, Imatinib inhibe el crecimiento de KIT expresado en tumor colorectal, así como tumor BCR-ABL-expresado y diferentes tumores PDGF-mediados. Se dispone de datos limitados sobre la resistencia a Imatinib en pacientes con GIST, aunque un ensayo clínico informa resistencia primaria en 5% de los pacientes tratados, y la aparición de resistencia después de varios meses de tratamiento en otros. El mecanismo molecular que causa resistencia en GIST aún no se ha dilucidado.

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

Imatinib se absorbe bien después de la administración oral con Cmax alcanzada dentro de 2-4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media para la formulación de capsulas es 98 %. Después de la administración oral en voluntarios sanos, la eliminación de vida media de Imatinib y su principal metabolito activo, la N-desmetil derivado son aproximadamente 18 y 40 horas respectivamente. El AUC media de Imatinib aumenta proporcional-mente con incrementos de dosis en el rango de 25 mg-1000 mg. Hubo un cambio no significativo en la farmacocinética del Imatinib en dosis repetidas y la acumulación es 1.5-2.5 veces en el estado de equilibrio cuando el mesilato de Imatinib es dosificado una vez al día. En concentraciones clínicamente relevantes de Imatinib, la unión a proteínas plasmáticas en experimentos in Vitro es aproximadamente de un 95 % principalmente a albúmina y ácido glicoproteínico. La farmacocinética de mesilato de Imatinib es similar en pacientes con CML y GIST.

Metabolismo

El CYP3A4 es la enzima de mayor responsabilidad para el metabolismo de Imatinib. Otra enzima Citocromo P450, como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, juegan un papel menor en el metabolismo. El principal metabolito circulante activo en humanos es el N-dimetilado, Formado predominantemente por CYP3A4. Demuestra potencia in Vitro similar a el Imatinib de origen. El AUC plasma para dichos metabolitos es el 15 % del AUC para Imatinib.

Eliminación

La eliminación es predominantemente por las heces principalmente como metabolitos. Sobre la base de la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de Imatinib es aproximadamente de un 81 % de la dosis eliminada dentro de los 7 días, en heces (68 % de la dosis) y orina (13 % de la dosis). Representa el Imatinib inalterado por un 25 % de la dosis (5% orina, 20 % heces) el resto son metabolitos.

Población Especial

No existen datos farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos con mesilato de Imatinib en pacientes con trastornos de la función hepática.

Insuficiencia Renal

En niños, el tratamiento con Imatinib puede administrarse con dosis una vez al día o alternativamente la dosis diaria puede estar dividida en dos, una en la mañana y una en la tarde. No hay experiencia de tratamiento con Imatinib en niños menores de 3 años de edad.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:
No se han reportado.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 31 de agosto de 2015.