

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IMATINIB 400 mg
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster de PVC /AL con 10 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., CIUDAD DE PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, SOLAN, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-054-L01
Fecha de Inscripción:	7 de abril de 2017.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Imatinib (eq. a 478 mg de mesilato de imatinib)	400,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Leucemia Mieloide Crónica de Nuevo Diagnóstico Positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+ LMC)

Pacientes adultos de nuevo diagnóstico con leucemia mieloide positiva al cromosoma Filadelfia en fase crónica.

Ph+ LMC en Crisis Blástica (CB), Fase Acelerada (FA) o Fase Crónica (FC) Después de Terapia con Interferon-alfa (IFN)

Pacientes con leucemia mieloide crónica positivos al cromosoma Filadelfia en crisis blástica, fase acelerada o fase crónica después del fallo de terapia con interferón-alfa.

Pacientes Pediátricos con Ph+ LMC en Fase Crónica

Pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico o cuya enfermedad ha recaído después de trasplante de células madre o que son resistentes a la terapia con interferón-alfa. No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico, tales como la mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o el incremento de la supervivencia.

Ph+ Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia con recaída o refractaria.

Enfermedades Mielodisplásicas / Mieloproliferativas (SMD/SMP)

Pacientes adultos con enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas asociadas con reordenamientos del gen PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

Mastocitosis Sistémica Agresiva (MSA)

Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva sin el estado de mutación D816V c-kit o con estado mutacional c-Kit desconocido.

Síndrome Hipereosinofílico (HES) y/o Leucemia Eosinofílica Crónica (CEL)

Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico crónico y/o leucemia eosinofílica crónica que tengan la fusión cinasa FIP1 L1-PDGFRa (análisis mutacional o demostración FISH de supresión del alelo CHIC2) y para pacientes con HES y/o CEL con fusión cinasa FIP1L1-PDGFRa negativa o desconocida.

Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP)

Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans irresecable, recurrente y/o metastásico.

Kit+ Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI)

Pacientes con Kit (CD117) positivo irresecable y/o metastásico de tumores del estroma gastrointestinal malignos.

Tratamiento Adyuvante de TEGI

Tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de resección completa de TEGI Kit (CD117) positivo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Mesilato de Imatinib o a cualquier otro ingrediente usado en la formulación.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda corregir la deshidratación clínicamente significativa y tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral.

Se recomienda un control estrecho del crecimiento en niños y preadolescentes que reciben tratamiento con Imatinib.

Retención de Líquido y Edema

Mesilato de imatinib a menudo se asocia con edema y ocasionalmente retención de líquido. Los pacientes deben pesarse y monitorearse regularmente para signos y síntomas de retención de líquido. Una ganancia de peso rápida inesperada debe investigarse cuidadosamente y suministrar el tratamiento apropiado.

Toxicidad Hematológica

El tratamiento con mesilato de imatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Deben realizarse conteos hematológicos completos semanalmente durante el primer mes, cada dos semanas durante el segundo mes y después periódicamente según se indique clínicamente (por ejemplo, cada 2-3 meses). En LMC la ocurrencia de estas citopenias dependen de la etapa de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con fase acelerada de LMC o crisis blástica que en pacientes con fase crónica de LMC. En

pacientes pediátricos con LMC las toxicidades más frecuentes observadas fueron citopenias Grado 3 o 4. Incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas generalmente ocurren dentro de los primeros varios meses de terapia.

Fallo Cardíaco Congestivo Severo y Disfunción Ventricular Izquierda.

Ocasionalmente se han reportado fallo cardíaco congestivo severo y disfunción ventricular izquierda en pacientes que toman mesilato de imatinib. La mayoría de los pacientes con reportes de reacciones cardíacas han presentado otras morbilidades y factores de riesgo, incluyendo edad avanzada e historia médica previa de enfermedad cardíaca.

Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo para fallo cardíaco deben monitorearse cuidadosamente y cualquier paciente con signos o síntomas consistentes con fallo cardíaco deben evaluarse y tratarse.

Hepatotoxicidad

Hepatotoxicidad, ocasionalmente severa, puede ocurrir con mesilato de imatinib. Debe monitorearse la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes del inicio del tratamiento y mensualmente o como se indique clínicamente. Las anomalías de laboratorio deben manejarse con interrupción y/o reducción de la dosis de tratamiento con mesilato de imatinib.

Trastornos Gastrointestinales

Mesilato de imatinib algunas veces se asocia con irritación GI. Mesilato de imatinib debe tomarse en las comidas y con un vaso de agua grande para minimizar este problema. Ha habido reportes raros, incluyendo fatalidades, de perforación gastrointestinal.

Toxicidad Hipereosinofílica Cardíaca

En pacientes con síndrome hipereosinofílico e involucramiento cardíaco, casos de choque cardiogénico/disfunción ventricular izquierda se han asociado con el inicio de la terapia con mesilato de imatinib. Esta condición se ha reportado como reversible con la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio e interrupción temporal del mesilato de imatinib. La enfermedad Mielodisplásica/Mieloproliferativa y mastocitosis sistémica pueden estar asociadas con niveles elevados de eosinófilos. La realización de un ecocardiograma y determinación de troponina sérica se deberá considerar en pacientes con HES/CEL y en pacientes con SMD/MPD o SMA asociados con niveles elevados de eosinófilos. Si cualquiera de éstos es anormal se debe considerar el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) por una a dos semanas concomitantemente con el mesilato de imatinib al inicio de la terapia.

Toxicidades Dermatológicas

Reacciones dermatológicas ampulosas, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado con el uso de mesilato de imatinib.

Hipotiroidismo

Se han reportado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes con tiroidectomía que reciben terapia de reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento con mesilato de imatinib. Los niveles de TSH deben monitorearse estrechamente en estos pacientes.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia del Imatinib se ha demostrado solamente en niños con LMC en fase crónica Ph+ de nuevo diagnóstico y con recurrencia después de trasplante de células madre o resistentes a la terapia con interferon-alfa. No hay datos en niños por debajo de 2 años de edad. El seguimiento en niños con Ph+ LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica es limitado

Uso Geriátrico

No se observó diferencia en el perfil de seguridad en pacientes mayores de 65 años de edad al compararlo con pacientes jóvenes, con la excepción de una alta frecuencia de edema. La eficacia del mesilato de imatinib fue similar en los pacientes viejos y jóvenes.

Trastorno Hepático

Los pacientes con trastorno hepático severo tienden a tener una mayor exposición, tanto al imatinib como a su metabolito, que los pacientes con la función hepática normal.

Trastorno Renal

Las reducciones de las dosis son necesarias para pacientes con trastorno renal moderado y severo.

Efectos indeseables:

Leucemia Mieloide Crónica

Las reacciones adversas relacionadas con el Imatinib reportadas más frecuentemente fueron edema, náusea y vómito, calambres musculares, dolor músculo-esquelético, diarrea y erupción. El edema más frecuente fue periorbital o en las extremidades inferiores y se trató con diuréticos y medidas de soporte o reduciendo la dosis de mesilato de imatinib.

Una variedad de reacciones adversas comprende retención de fluidos local o general, incluyendo derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento de peso rápido con o sin edema superficial.

Estas reacciones se manejaron generalmente interrumpiendo el tratamiento con mesilato de imatinib y utilizando diuréticos y otras medidas de soporte apropiadas.

Toxicidad Hematológica

En pacientes con LMC recién diagnosticada, las citopenias son menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 fue entre 2 y 3 veces superior en crisis blástica y en fase acelerada, comparada con la fase crónica. La duración promedio de los eventos neutropénicos y trombocitopénicos varía entre 2 y 3 semanas y de 2 a 4 semanas, respectivamente.

Estas reacciones generalmente pueden manejarse ya sea con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento con mesilato de imatinib, pero en casos raros requieren discontinuar el tratamiento de forma permanente.

Hepatotoxicidad

En 5% de los pacientes con LMC ocurrió elevación grave de las transaminasas o de la bilirrubina y los pacientes generalmente se manejaron con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento (la duración promedio de estos episodios es aproximadamente 1 semana).

Reacciones Adversas en la Población Pediátrica

Náusea y vómito son las reacciones adversas individuales más comúnmente reportadas con una incidencia similar a las observadas en pacientes adultos.

Reacciones Adversas en Otras Sub-Poblaciones

En pacientes ancianos (≥ 65 años de edad), con la excepción del edema que fue más frecuente, no hubo evidencia de incremento en la incidencia o severidad de reacciones adversas. En mujeres hubo un incremento en la frecuencia de neutropenia, así como de edema superficial Grado 1/2, dolor de cabeza, náusea, rigidez articular, vómito, erupción y fatiga. No se observaron diferencias relacionadas con la raza.

Leucemia Linfoblástica Aguda

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco más frecuentes en Ph+LLA fueron náusea y vómito leves, mialgia, calambres musculares y erupción, las cuales se manejaron con facilidad. Edema superficial fue una observación común, descrito principalmente como edema periorbital o edemas de las extremidades inferiores. Estos edemas raramente fueron severos y pueden manejarse con diuréticos, otras medidas de soporte o, en algunos pacientes reduciendo la dosis del mesilato de imatinib.

Enfermedades Mielodisplásicas/Mieloproliferativas

Reacciones adversas a saber: náusea, diarrea, anemia, fatiga, calambres musculares, arthralgia, edema periorbital se reportaron al menos en 10% de los pacientes tratados con mesilato de imatinib para MDS/MPD.

Mastocitosis Sistémica Agresiva

Todos los pacientes con MSA experimentaron por lo menos una reacción adversa en algún momento. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron diarrea, náusea, ascites, calambres musculares, disnea, fatiga, edema periférico, anemia, prurito, erupción e infección del tracto respiratorio inferior.

Síndrome Hipereosinofílico y Leucemia Eosinofílica Crónica

El perfil de seguridad en la población de pacientes con HES/CEL no parece ser diferente del perfil de seguridad de mesilato de imatinib observado en otras poblaciones con malignidades hematológicas, tal como Ph+ LMC. Todos los pacientes experimentaron por lo menos una reacción adversa, las más comunes Trastornos gastrointestinales, cutáneos y músculoesqueléticos.

También fueron frecuentes anormalidades hematológicas, con casos de leucopenia CTC grado 3, neutropenia, linfopenia y anemia.

Dermatofibrosarcoma Protuberans

Reacciones adversas a saber: náusea, diarrea, vómito, anemia, fatiga, erupción, edema periorbital se reportaron al menos en el 10% de los pacientes tratados con mesilato de imatinib para DFSP.

Tumores del Estroma Gastrointestinal

TEGI Irresecable y/o Maligno Metastásico

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron edema, fatiga, náusea, dolor abdominal, diarrea, erupción, vómito, mialgia, anemia y anorexia. El edema superficial, más frecuentemente periorbital o edema de las extremidades inferiores se manejaron con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de mesilato de imatinib.

Tratamiento Adyuvante para TEGI

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen diarrea, fatiga, náusea, edema, disminución de la hemoglobina, erupción, vómito y dolor abdominal.

Posología y método de administración:

La dosis prescrita debe administrarse oralmente con la comida y un vaso de agua grande. Las dosis de 400 mg o 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que la dosis de 800 mg debe administrarse como 400 mg dos veces al día.

En niños, el tratamiento con Mesilato de Imatinib puede darse como una dosis una vez al día o alternativamente la dosis diaria puede dividirse en dos, una en la mañana y la otra por la tarde. No hay experiencia con el tratamiento de Mesilato de Imatinib en niños por debajo de 2 años de edad. Para la dosificación diaria de 800 mg y por encima, la dosis debe alcanzarse usando la tableta de 400 mg para reducir la exposición al hierro. El tratamiento puede continuarse mientras no haya evidencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

Pacientes adultos con Ph+ LMC, FC, FA y CB

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 400 mg/día para pacientes adultos en fase crónica de LMC y 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o en crisis blástica.

En LMC, un incremento de la dosis desde 400 mg a 600 mg en pacientes adultos con enfermedad en fase crónica, o desde 600 mg a 800 mg (administrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica en pacientes adultos puede considerarse en ausencia de reacción adversa al fármaco y neutropenia y trombocitopenia severas no leucémicas en las circunstancias siguientes: progresión de la enfermedad (en cualquier tiempo), fallo en alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, fallo de alcanzar una respuesta citogenética después de 6-12 meses de tratamiento o pérdida de respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzadas.

Pacientes Pediátricos con Ph+ LMC

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) para niños con Ph+ LMC de Nuevo diagnóstico es 340 mg/m²/día (no excediendo 600 mg). La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 260 mg/m²/día para niños con Ph+ en fase crónica de LMC recurrente después de trasplante de células madre o que son resistentes a la terapia con interferón-alfa.

Ph+LLA

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 600 mg/día para pacientes adultos con recaída/refractaria de Ph+ LLA.

SMD/SMP

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

MSA

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación D816V c-Kit. Si el estado mutacional c-Kit no se conoce o no está disponible, debe considerarse el tratamiento con Imatinib (como mesilato) 400 mg/día para pacientes con MSA que no responden satisfactoriamente a otras terapias. Para pacientes con MSA asociados con eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la fusión cinasa FIP1L1 -PDGFRa, se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Puede considerarse un incremento desde 100 mg a 400 mg para estos pacientes en ausencia de reacciones adversas al fármaco si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente a la terapia.

HES/CEL

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 400 mg/día para pacientes adultos con HES/CEL. Para pacientes con HES/CEL con fusión cinasa FIP1L1 -PDGFRa demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Puede considerarse un incremento desde 100 mg a 400 mg para estos pacientes en ausencia de reacciones adversas al fármaco si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente a la terapia.

DFSP

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 800 mg/día para pacientes adultos con DFSP.

TEGI

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 400 mg/día para pacientes adultos con TEGI malignos irsecables y/o metastásicos. Un incremento de la dosis hasta 800 mg

diarios (administrados como 400 mg dos veces al día) puede considerarse, según se indique clínicamente, en pacientes que muestren signos o síntomas claros de progresión de la enfermedad a dosis baja y en ausencia de reacciones adversas severas al fármaco.

La dosis recomendada de Imatinib (como mesilato) es 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de una resección completa de TEGI.

Lineamientos de Modificación de Dosis

Inductores Fuertes CYP3A4 Concomitantes

El uso concomitante de inductores fuertes CYP3A4 debe evitarse (por ej. dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampin, rifabutina, rifampicina, fenobarbital). Si hay que coadministrar a los pacientes un inductor fuerte CYP3A4, basado en estudios farmacocinéticos, la dosis de Mesilato de Imatinib debe incrementarse por lo menos 50% y monitorear la respuesta clínica cuidadosamente.

Deficiencia Hepática

Los pacientes con deficiencia hepática leve a moderada no requieren ajuste de dosis y deben tratarse según la dosis recomendada. Para pacientes con deficiencia hepática severa debe usarse una disminución del 25% de la dosis recomendada.

Deficiencia Renal

Los pacientes con deficiencia renal moderada (CrCL - 20-39 mL/min) deben recibir una disminución de 50% en la dosis inicial recomendada y las dosis futuras pueden incrementarse según se toleren. Dosis mayores de 600 mg no se recomiendan en pacientes con deficiencia renal leve (CrCL - 40-59 mL/min). Para pacientes con deficiencia renal moderada no se recomiendan dosis mayores de 400 mg. Imatinib debe usarse con precaución en pacientes con deficiencia renal severa.

Ajustes de Dosis para Hepatotoxicidad y Reacciones Adversas No-Hematológicas.

Si ocurren elevaciones de la bilirrubina > 3 x límite superior de las cifras institucionales normales [LSN] o en las transaminasas hepáticas > 5 x LSN, Mesilato de Imatinib debe discontinuarse hasta que los niveles de la bilirrubina hayan retornado a < 1.5 LSN y los niveles de las transaminasas a < 2.5 x LSN. En adultos el tratamiento con Imatinib (como mesilato) puede entonces continuarse a una dosis diaria reducida (por ej. 400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg o de 800 mg a 600 mg). En niños las dosis diarias pueden reducirse bajo las mismas circunstancias de 340 mg/m²/día a 260 mg/m²/día o de 260 mg/m²/día a 200 mg/m²/día, respectivamente. Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica (tal como hepatotoxicidad severa o retención de fluido severo), el Mesilato de Imatinib debe suspenderse hasta que el evento se haya resuelto. Después, el tratamiento puede continuarse según sea apropiado en dependencia de la severidad inicial del evento.

Ajustes de Dosis para Reacciones Hematológicas Severas

La reducción de la dosis o las interrupciones del tratamiento para neutropenia y trombocitopenia severas se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

MSA asociado con eosinofilia (dosis inicial 100 mg)	CAN $< 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a la dosis previa (o sea, la dosis a la reacción adversa
---	--	---

		severa).
HES/CEL con FIP1L1-PDGFR α fusión cinasa (dosis inicial 100 mg)	CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN \geq 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas \geq 75 x 10 ⁹ /L 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a la dosis previa (o sea, la dosis a la reacción adversa severa).
Fase crónica LMC (dosis inicial 400 mg)	CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN \geq 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas \geq 75 x 10 ⁹ /L 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a la dosis previa (o sea, la dosis a la reacción adversa severa). 3. Si la recurrencia de CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L repetir el paso 1 y reanudar el Imatinib (como mesilato) a una dosis reducida de 300 mg.
MDS/MPD, MSA y HES/CEL (dosis inicial 400 mg)		
TEGI (dosis inicial 400 mg)		
Ph+ LMC: Fase acelerada y Crisis Blástica (dosis inicial 600 mg)	CAN <0.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <10 x 10 ⁹ /L	1. Chequear si la citopenia está relacionada con leucemia (aspiración de médula o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con leucemia reducir la dosis de Imatinib (como mesilato) a 400 mg. 3. Si persiste citopenia 2 semanas, reducir más a 300 mg. 4. Si persiste citopenia 4 semanas y aún no está relacionada a leucemia, detener el Mesilato de Imatinib hasta que CAN \geq 1 x 10 ⁹ /L y plaquetas \geq 20 x 10 ⁹ /L y plaquetas y entonces reanudar el tratamiento a 300 mg.
Ph+ LLA(dosis inicial 600 mg)		
DFSP (dosis inicial 800 mg)	CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN \geq 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas \geq 75 x 10 ⁹ /L 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a 600 mg. 3. En el evento de recurrencia de CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L repetir el paso 1 y reanudar el Imatinib (como mesilato) a una dosis reducida

		de 400 mg.
Pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico en fase crónica, LMC (dosis inicial 340 mg/m ²)	CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN ≥1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥75 x 10 ⁹ /L
		2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a la dosis previa (o sea, la dosis a la reacción adversa severa).
		3. En el evento de recurrencia de CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L repetir el paso 1 y reanudar el Imatinib (como mesilato) a una dosis reducida de 160 mg/m ² .
Pacientes pediátricos con fase crónica de LMC recurrente después de trasplante o resistente a Interferón (dosis inicial 260 mg/m ²)	CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el Mesilato de Imatinib hasta CAN ≥1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥75 x 10 ⁹ /L
		2. Reanudar el tratamiento con Imatinib (como mesilato) a la dosis previa (o sea, la dosis a la reacción adversa severa).
		3. En el evento de recurrencia de CAN <1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L repetir el paso 1 y reanudar el Imatinib (como mesilato) a una dosis reducida de 200 mg/m ² .

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Agentes Inductores del Metabolismo CYP3A

El pretratamiento de voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampin, seguidos por una sola dosis de Imatinib, aumentó el aclaramiento de la dosis oral de Imatinib unas 3.8 veces lo cual representa una disminución significativa ($p < 0.05$) media de la C_{max} y el ABC. Si no puede administrarse un tratamiento alternativo debe considerarse un ajuste de la dosis.

Agentes Inhibidores del Metabolismo CYP3A

Se recomienda precaución cuando se administra mesilato de imatinib con inhibidores CYP3A4 fuertes (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol).

El jugo de toronja también puede incrementar las concentraciones plasmáticas del imatinib y debe evitarse. Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 pueden disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de imatinib.

Interacciones con Fármacos Metabolizados por CYP3A4

Imatinib incrementa la C_{max} media y el ABC de simvastatina, sugiriendo una inhibición de CYP3A4 por el mesilato de imatinib. Se recomienda precaución particular cuando se administre mesilato de imatinib con sustratos CYP3A4 que tengan una ventana terapéutica estrecha (por ej., alfentanilo, ciclosporina, diergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus).

Mesilato de imatinib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ej., triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de canales de calcio de dihidropiridina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA, etc.). Debido a que la warfarina es metabolizada por CYP2C9 y CYP3A4, los pacientes que requieran anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en lugar de warfarina.

Interacciones con Fármacos Metabolizados por CYP2D6

In vitro, mesilato de imatinib inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos de CYP2D6 se aumenta cuando se coadministra con mesilato de imatinib. Se recomienda precaución.

Interacción con Acetaminofén

In vitro, mesilato de imatinib inhibe la O-glucuronidación del acetaminofén (valor K_i de 58.5 µmol/l) en concentraciones terapéuticas.

La exposición sistémica al acetaminofén se espera que aumente cuando se coadministre con mesilato de imatinib. No se han realizado estudios específicos en humanos y se recomienda precaución.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo.

Embarazo Categoría D

Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de evitar el embarazo mientras estén tomando mesilato de imatinib. Las pacientes sexualmente activas deben usar medidas de anticoncepción adecuadas. Imatinib (como mesilato) es teratogénico en ratas cuando se administra durante la organogénesis a dosis aproximadamente iguales a la dosis máxima humana de 800 mg/día, basado en el área de superficie corporal. En ratas hembras se ha observado pérdida significativa de post-implantación al administrar imatinib (como mesilato) a dosis aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima de 800 mg/día, basado en el área de superficie corporal.

Toxicología No-clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para el imatinib en un ensayo *in vitro* realizado en células de mamíferos (ovario de hámster chino) y para clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. Imatinib no fue genotóxico cuando se ensayó en la prueba *in vitro* de células de bacterias (ensayo de Ames), en el ensayo *in vitro* de células de mamíferos (linfoma de ratón) y el ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata.

No se han realizado estudios en humanos con pacientes masculinos que recibieron mesilato de imatinib y sus efectos en la fertilidad masculina y la espermatogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad por el tratamiento con el mesilato de imatinib deben consultar con su médico.

Mesilato de imatinib puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No hay estudios adecuados ni bien controlados con mesilato de imatinib en la mujer embarazada. Las mujeres deben estar advertidas de no embarazarse cuando estén tomando mesilato de imatinib. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, la paciente debe advertirse sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Imatinib y su metabolito activo son excretados en la leche humana. Considerando la concentración combinada del imatinib y su metabolito activo, el infante lactante puede recibir hasta 10% de la dosis terapéutica materna basada en el peso corporal. Debido al potencial de efectos adversos severos para los infantes lactantes, debidos al mesilato de imatinib, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La experiencia con dosis mayores de 800 mg es limitada. Se han reportado casos aislados de sobredosis con Imatinib (como mesilato). En un evento de sobredosis el paciente debe observarse y administrarse el tratamiento de soporte apropiado.

Propiedades farmacodinámicas:

Farmacología:

Mesilato de Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa que inhibe la bcr-abl tirosina-cinasa, el constituyente anormal de tirosina-cinasa originado por anomalía del cromosoma Filadelfia en Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares bcr-abl y en las células leucémicas frescas de leucemia mieloide crónica positivas al cromosoma Filadelfia. Imatinib inhibe la formación de colonias en los ensayos *ex vivo* que utilizaron sangre periférica y muestras de médula ósea de pacientes con LMC.

Imatinib inhibe *in vivo* el crecimiento tumoral de células mieloides murinas bcr-abl transcritas, así como líneas de leucemia bcr-abl positivas, derivadas de pacientes con LMC en crisis blástica.

Imatinib, además, es un inhibidor de los receptores de la tirosina cinasas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de células precursoras (SCF), c-Kit, e inhibe los eventos celulares mediados por PDGF y SCF. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células tumorales del estroma gastrointestinal (TEGI), lo cual expresa y activa la mutación de c-Kit.

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

Imatinib se absorbe bien después de su administración oral alcanzando la C_{max} dentro de las 2-4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad media absoluta es de 98%. Después de la administración oral en voluntarios sanos, la vida media de eliminación del Imatinib y de su metabolito activo principal, el derivado N-desmetilado (CGP74588), son aproximadamente 18 y 40 horas, respectivamente. El AUC promedio del Imatinib se incrementa proporcionalmente con el incremento de las dosis desde 25 mg – 1,000 mg.

A concentraciones de relevancia clínica de Imatinib, la unión a las proteínas plasmáticas en experimentos *in vitro* es aproximadamente 95%, unido principalmente a la albúmina y a la glicoproteína-1 ácida.

La farmacocinética del Imatinib es similar en pacientes con LMC y TEGl.

CYP3A4 es la enzima fundamental responsable del metabolismo del Imatinib. Otras enzimas citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, desempeñan un papel menor en su metabolismo. El metabolito circulante principal activo es el derivado piperazínico des-metilado, formado fundamentalmente por CYP3A4. Este muestra una potencia similar al compuesto original *in vitro*. El ABC en plasma de este metabolito es cerca del 15 % del ABC del Imatinib. La unión a las proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado CGP74586, es similar a la del compuesto original.

La eliminación del Imatinib es predominantemente por las heces, en su mayoría como metabolitos. Se encontró un 25% de la dosis de Imatinib sin cambio (5% en orina y 20 % en heces), lo restante fueron metabolitos. La variabilidad del aclaramiento entre pacientes de 40% no se considera suficiente para un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y/o la edad, pero indica la necesidad de realizar un monitoreo relacionado con la toxicidad del tratamiento.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de abril de 2017.