

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-IMATINIB
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres AL/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
Número de Registro Sanitario:	014-22D2
Fecha de Inscripción:	18 de abril de 2022.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Mesilato de Imatinib	400 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

APO-IMATINIB (mesilato de imatinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños con leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ALL). También está indicado en el tratamiento de adultos con síndrome mielodisplásicas/ mieloproliferativas (MDS / MPD), pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (HES) y leucemia eosinofílica crónica y en la Dermatofibrosarcoma protuberans.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al mesilato de imatinib o a cualquier otro ingrediente usado en su formulación.

La literatura publicada recientemente reveló casos de síntomas de dolor musculoesquelético que ocurren por la interrupción del imatinib después de un tratamiento a largo plazo, con una

alta frecuencia del 18% al 46% en pacientes con CML. Estos eventos pueden persistir durante meses.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Consultar el uso del medicamento si el paciente ha tenido algún problema de hígado, riñón o corazón.

Si está tomando algún medicamento que contenga levotiroxina, si ha tenido infección por el virus de la hepatitis B (IMATINIB podría hacer que la hepatitis se vuelva nuevamente activa).

Puede provocar aumento rápido de peso y retención de líquidos.

Advertencias y precauciones graves: Insuficiencia cardíaca congestiva grave (ICC) y reducción de la eyección del ventrículo izquierdo fracción (FEVI).

Rara vez se ha observado rabdomiólisis.

Pueden producirse hemorragias graves.

Puede ocurrir retención de líquido, puede producirse insuficiencia hepática (en algunos casos, mortal) y Puede producirse una perforación gastrointestinal (en algunos casos, mortal)

APO-IMATINIB solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia y en el tratamiento de neoplasias hematológicas y dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

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.

Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con imatinib. Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con imatinib.

Efectos indeseables:

La mayoría de los pacientes tratados con mesilato de imatinib experimentaron eventos adversos en algún momento.

La literatura publicada recientemente reveló casos de síntomas de dolor musculoesquelético que ocurren por Interrupción de imatinib después de un tratamiento a largo plazo, con una alta frecuencia del 18% al 46% en Pacientes con CML. Esos eventos pueden persistir durante meses.

Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa Cefalea, sofocos, hemorragia, Disnea, epistaxis, tos, Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis, prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad, Hinchazón de las articulaciones

Posología y modo de administración:

Consideraciones de dosificación:

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral, durante las comidas y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de alteraciones gastrointestinales.

La dosis inicial normal es de 400 mg o 600 mg debe ser administrada una vez al día, mientras que una dosis de 800 mg debe administrarse como 400 mg dos veces al día por la mañana y por la noche.

La dosificación en pacientes pediátricos debe basarse en el área de superficie corporal (mg / m²).

El tratamiento puede administrarse como una dosis diaria o, alternativamente, la dosis diaria puede dividirse en dos administraciones, uno por la mañana y otro por la tarde.

Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos recubiertos con película, los comprimidos pueden dispersarse en un vaso de agua o jugo de manzana. El número requerido de comprimidos debe colocarse en el volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para una tableta de 100 mg y 200 ml para una tableta de 400 mg) y revuelto con una cuchara. La suspensión debe administrarse inmediatamente después de completarse desintegración de la (s) tableta (s).

Para una dosis diaria de 800 mg, APO-IMATINIB debe administrarse utilizando el comprimido de 400 mg dos veces al día para reducir la exposición al hierro.

Dosis recomendada y ajuste de dosis.

Leucemia mieloide crónica (LMC): La dosis recomendada de APO-IMATINIB es de 400 mg / día para pacientes adultos con LMC diagnosticada o en fase crónica. La dosis recomendada para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica es de 600 mg / día. La dosis recomendada de APO-IMATINIB para pacientes pediátricos con LMC Ph + recién diagnosticada es de 340 mg / m² / día (redondeado al más cercano 100 mg, es decir, que no supere los 600 mg).

Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con disfunción hepática leve y moderada deben recibir la dosis mínima efectiva, dosis de 400 mg al día y los pacientes con disfunción hepática grave deben comenzar con 200 Mg al día. En ausencia de toxicidad grave, se puede considerar un aumento de dosis de hasta 300 mg al día. La dosis debe reducirse si el paciente desarrolla una toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal: El mesilato de imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal en gran medida. Sin embargo, se ha demostrado que la exposición a imatinib aumenta hasta 2 veces en pacientes con disfunción renal leve (CrCL: 40 a 59 ml / min) y moderada (CrCL: 20 a 39 ml / min), y que existe una correlación significativa en la incidencia de eventos adversos graves con una disminución función renal.

Los pacientes con disfunción renal leve o moderada deben ser tratados con precaución, y recibir la dosis efectiva mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. La dosis debe ser reducida si no es tolerable. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

El efecto del tratamiento con mesilato de imatinib en pacientes con disfunción renal grave (CrCL: <20 mL / min) y en hemodiálisis, por lo que el tratamiento de estos pacientes con imatinib no se puede recomendar.

Niños: 340 mg/m² al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450 (CYP3A4) pueden disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la C_{max} media y el AUC de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos cuando se coadministró

mesilato de imatinib con una dosis única de ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4). Se recomienda precaución al administrar APO-IMATINIB con inhibidores de la familia CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, eritromicina, claritromicina, itraconazol, jugo de uva).

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas. Ej., Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o hierba de San Juan, pueden reducir significativamente la exposición a APO-IMATINIB.

La administración de 600 mg de rifampicina al día durante ocho días a 14 voluntarios adultos sanos, seguida de con una dosis única de 400 mg de mesilato de imatinib aumentó el aclaramiento de la dosis oral de imatinib en 3.8 veces (IC del 90% 3,5 a 4,3 veces). La Cmax, el AUC0-24 y el AUC0-∞ medios disminuyeron en un 54%, 68% y 74%, respectivamente en comparación con el tratamiento sin rifampicina.

Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con mesilato de Imatinib mientras tomaban medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas (EIAED) como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El AUC plasmático para imatinib disminuyó en un 73% en comparación con los pacientes que no tomaban EIAD.

En dos estudios publicados, la administración concomitante de mesilato de imatinib y un Producto que contenía hierba de San Juan condujo a una reducción del 30 al 32% en el AUC del mesilato de imatinib. En pacientes en los que están indicados rifampicina u otros inductores de CYP3A4, agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Fármacos cuya concentración plasmática puede verse alterada por el mesilato de imatinib

Hay datos limitados sobre interacciones medicamentosas. El mesilato de imatinib aumenta la C_{máx} y el AUC medias de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2- y 3,5 veces, respectivamente, lo que sugiere una inhibición del CYP3A4 por mesilato de imatinib. Por lo tanto, Se recomienda precaución al administrar comprimidos de mesilato de imatinib con sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, ciclosporina, pimozida),

In vitro, el mesilato de imatinib inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a niveles similares concentraciones que afectan la actividad de CYP3A4. Imatinib a 400 mg dos veces al día tuvo un efecto débil efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con C_{max} y AUC de metoprolol siendo incrementado en aproximadamente un 23%. Se recomienda precaución para sustratos CYP2D6 con un estrecho ventana terapéutica como metoprolol. En pacientes tratados con comprimidos de mesilato de imatinib y Se debe considerar la monitorización clínica de metoprolol.

Los datos in vitro sugieren que el mesilato de imatinib tiene cierta capacidad para actuar como inhibidor de CYP2C9, aunque a concentraciones superiores a las esperadas en plasma con las dosis recomendadas. Sin embargo, se debe tener precaución con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, warfarina).

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej.: inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo , posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) .

Uso en Embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Puede ocurrir mareos, somnolencia o visión borrosa mientras se está tomando este medicamento, por lo que se recomienda no conducir ni manejar herramientas o máquinas hasta que pasen estos efectos.

Sobredosis:

En caso de sobredosis, el paciente debe observarse y debe administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Los eventos que se han notificado en diferentes rangos de dosis son los siguientes:

Sobredosis de adultos: 1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, dolor de cabeza, disminución del apetito, aumento del nivel de bilirrubina y transaminasas hepáticas.

1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg al día durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de CPK, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal. 6.400 mg (dosis única): reporte de un caso en la literatura sobre un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas. De 8 a 10 g (dosis única): se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Sobredosis pediátrica: Un niño de 3 años expuesto a una dosis única de 400 mg experimentó vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años expuesto a una dosis única de 980 mg experimentaron disminución del recuento de glóbulos blancos y diarrea.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE01

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina quinasa,

Mecanismo de acción:

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

Imatinib es un 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 LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). *In vivo* el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-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 SMD/SMP, SHE/LEC y de 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.

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

Farmacocinética de imatinib

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacin, penicilina V) sólo eritromicina (IC₅₀ 50 µM) y fluconazol (IC₅₀ 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

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

Eliminación

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

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25–1.000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de imatinib a dosis

repetidas, y la acumulación fue de 1,5–2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día.

Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

Farmacocinética de la población

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

Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños de 260 y 340 mg/m²/día alcanzó una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC(0-24) en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m²/día reveló una acumulación de 1,7 veces del medicamento tras la dosificación repetida una vez al día.

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+, u otras alteraciones hematológicas tratadas con imatinib), el aclaramiento de imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de imatinib. El análisis confirmó que la exposición de imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

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

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal (ver secciones Posología, Advertencias y Reacciones Adversas).

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

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

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

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

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (test de Ames), en un ensayo de células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y en una prueba *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero *in vitro* (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

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

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

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

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

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

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

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

Lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores fueron el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

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

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de abril de 2022.