

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

	MATINEB® 100 (Imatinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 12 blísteres de PVC ACLAR incoloro/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	ICLOS URUGUAY S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-12-032-L01
Fecha de Inscripción:	22 de febrero de 2012
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Imatinib (eq. a 119,47 mg de mesilato de imatinib)	100,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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.

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 a Imatinib o a alguno de los excipientes de este medicamento.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:**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 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 las enzimas hepáticas. 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 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 (SHE) con infiltración oculta de células SHE dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células SHE 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 durante una a dos semanas de forma concomitante con Imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En ensayos en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intratumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades.

En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento 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).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (como el Imatinib). En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Imatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Toxicidades dermatológicas

Se han notificado reacciones dermatológicas bullosas, que incluyen eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de Imatinib. En algunos casos de reacciones dermatológicas ampollosas, que incluyen eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización, se observó una reacción dermatológica recurrente tras la reexposición. Varios informes extranjeros posteriores a la comercialización han descrito casos en los que los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con Imatinib después de la resolución o la mejoría de la reacción bullosa. En estos casos, el Imatinib se reanudó a una dosis inferior a la que se produjo la reacción y algunos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

Fototoxicidad

Evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con Imatinib. Utilizar ropa protectora y protector solar con factor de protección alto (SPF, por sus siglas en inglés) para minimizar este riesgo.

Microangiopatía trombótica

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se asocian a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo los informes de casos individuales de Imatinib mesilato. Si en un paciente en tratamiento con Imatinib aparecen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados a MAT, se debe interrumpir el tratamiento y hacer una evaluación exhaustiva de MAT, incluyendo la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 se elevan cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con Imatinib. Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que estén recibiendo Imatinib.

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a Imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada.

El tratamiento a largo plazo con Imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con Imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar.

Pediatría:

Se han recogido casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con Imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Imatinib sobre el crecimiento de los niños. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con Imatinib.

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 con grados avanzados de la enfermedad pueden tener numerosas condiciones médicas que pueden ser causantes de reacciones adversas difíciles de evaluar

debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su evolución y la coadministración de numerosos productos medicinales.

En estudios clínicos en leucemia mieloide crónica, la interrupción del medicamento debido a reacciones adversas relacionadas con el producto fue observada en 2,4% de los pacientes recientemente diagnosticados, 4% de los pacientes en fase crónica tardía luego del fracaso de la terapia con interferón, 4% de los pacientes en fase acelerada luego del fracaso de la terapia con interferón y 5% de los pacientes en crisis blástica luego del fracaso de la terapia con interferón. En GIST el producto medicinal de estudio fue discontinuado debido a reacciones adversas relacionadas con el producto en el 4% de los pacientes.

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que en pacientes con GIST, lo que es probablemente debido a la enfermedad subyacente. En el estudio con pacientes que padecían GIST metastásico o no resecable, 7 (5%) de los pacientes experimentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado ≥ 3 : sangrado gastrointestinal (3 pacientes), sangrado intratumoral (3 pacientes) o ambos (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal puede haber sido la causa de los sangrados gastro intestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser serias y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más comúnmente reportadas ($\geq 10\%$) en ambas patologías fueron leves:

Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y rash cutáneo. Se observaron también de manera común en todos los estudios edemas superficiales, que fueron descritos primariamente como edemas periorbitales o de miembros inferiores. De cualquier manera, estos edemas fueron raramente severos y pueden ser manejados con diuréticos, otras medidas de apoyo, o reduciendo la dosis de Imatinib.

Cuando se combinó el Imatinib con quimioterapia en altas dosis en pacientes Ph+ ALL, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Diversas reacciones adversas tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y ganancia de peso rápida con o sin edema superficial pueden ser colectivamente descritas como “retención de líquidos”.

Estas reacciones usualmente pueden ser manejadas suspendiendo el tratamiento con Imatinib de manera temporal y utilizando diuréticos y otras medidas de apoyo apropiadas. De cualquier manera, alguna de estas reacciones pueden ser serias o amenazar la vida el paciente. Varios pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica complicada de efusión pleural, insuficiencia cardiaca congestiva y falla renal. No hubo hallazgos especiales en estudios clínicos pediátricos.

Se listan a continuación las reacciones adversas reportadas, excepto los casos aislados, clasificadas de acuerdo al órgano o sistema involucrado y por frecuencia. Las categorías de frecuencia fueron definidas utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede ser estimada de acuerdo a los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias que se presentan en la Tabla 1 están basadas en los principales estudios para el registro.

Posología y modo de administración:

El tratamiento con Matineb debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de estas enfermedades y debe continuar por tanto tiempo como sea beneficio para el paciente.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales.

Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg 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, 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 Matineb para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 400 mg/día. La dosis recomendada de Matineb para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día.

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

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de Matineb 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 MAS La dosis recomendada de Matineb es de 400 mg / día para pacientes adultos con MAS sin la mutación D816V c-Kit. Si no se conoce o no está disponible el estado mutacional de c-Kit, se puede considerar el tratamiento con Matineb 400 mg / día para pacientes con MAS que no responden satisfactoriamente a otras terapias.

Para los para pacientes con MAS asociado a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR , se recomienda una dosis inicial de 100 mg / día. El aumento de la dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes puede considerarse en ausencia de reacciones adversas a los medicamentos si las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

AJUSTE DE DOSIS PARA LAS REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de MATINEB, 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, MATINEB 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 MATINEB 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/m²/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 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Reanudar el tratamiento con MATINEB a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1- Interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥75 x 10 ⁹ /l 1. Reanudar el tratamiento con MATINEB a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 2. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l,
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥75 x 10 ⁹ /l 2. Reanudar el tratamiento con MATINEB a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l,

<p>LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)</p>	<p>^aRAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de MATINEB a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l,</p>
<p>LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m²)</p>	<p>^aRAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la eucemia reducir la dosis de MATINEB a 260 mg/m². 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta mg/m². 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg /m².</p>
<p>DFSP (a una dosis de 800 mg)</p>	<p>RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>1. Interrumpir MATINEB hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l 2. Reanudar el tratamiento con MATINEB a 600 mg. 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar MATINEB a la dosis reducida de 400 mg.</p>

RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

^a 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:

Nota: Acetaminofen (puede incrementar la exposición sistémica de acetaminofen 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 de 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, por ejemplo:

inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; claritromicina, eritromicina, jugo de pomelo (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, oxicodona 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, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina, dihidropiridina bloqueadores del canal de calcio, pimozida, simvastatina,

inhibidores de la reductasa HMG-COA o triazolo benzodiazepinas (Imatinib puede incrementar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por isoenzima CYP3A4; usar con cuidado los medicamentos de 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:

Embarazo/Reproducción Fertilidad –

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras. No se han realizado estudios en pacientes tratados con Imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis.

Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deberán consultar con su médico. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo – No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en capacidad reproductiva que eviten salir embarazadas. No debe utilizarse Matineb durante el embarazo a no ser que fuese estrictamente necesario.

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: Existe información limitada sobre la distribución de Imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto Imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, se ha establecido que es de 0,5 para Imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche. Considerando la concentración combinada de Imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (-10% de una dosis terapéutica).

No se recomienda dar lactancia materna durante la quimioterapia debido al riesgo sobre el niño.

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:

Para mayor información sobre el manejo de la sobredosis o la ingesta no intencional, consulte en el centro de salud más cercano o el centro de toxicología de referencia.

Efectos Clínicos de la Sobredosis La experiencia con dosis mayores a 800 mg es limitada, pero se infiere que serán los efectos adversos descritos anteriormente exacerbados.

Tratamiento de la Sobredosis

No hay antídoto específico para Imatinib. El tratamiento generalmente es sintomático y de soporte. Aquellos pacientes que se confirme o sospeche la ingesta intencional deben ser evaluados por psiquiatría.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE01

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, Inhibidor de proteína tirosina quinasa.

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.

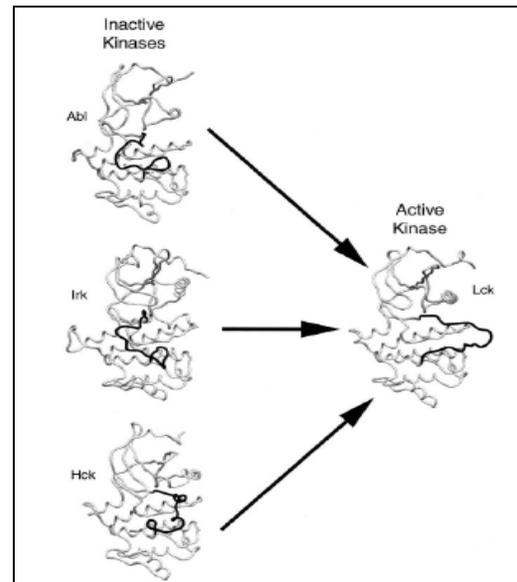
El Imatinib inhibe la proteína tirosina quinasa Bcr-Abl, bloqueando la proliferación y crecimiento de células que expresan bcr-abl o v-abl.

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

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

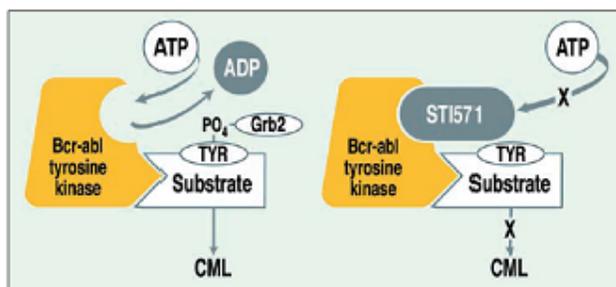


En negro se destaca el sector de la molécula que se despliega al activarse la enzima. Cabe señalar que si bien la conformación activa es similar en las distintas quinastas, en el estado inactivo se observan diferencias que hacen a la selectividad que presenta el Imatinib en la unión a la tirosina quinasa 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 γ -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 quininas 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 IC₅₀ 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 quininas 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_{max}) de 5.4 µM y un valle de 1.43 µM. Estas concentraciones plasmáticas son varias veces superiores a la IC₅₀ 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 enero de 2023.