

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>R E S U M E N</b>	<b>Nombre del producto:</b>	GLOMATINIBÒ 400 (Imatinib)
	<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
	<b>Fortaleza:</b>	400 mg
	<b>D E Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>L A S</b>	<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LINDMED TRADE S.L, Madrid, España.
	<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	GLOBELA PHARMA PVT.LTD., Gujarat, India. Producto Terminado.
	<b>Número de Registro Sanitario:</b>	036-23D2
	<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de septiembre de 2023.
	<b>Composición:</b>	
	Cada tableta revestida contiene:	
	Imatinib (eq. a 478 mg de Mesilato de imatinib)	400,0 mg
	<b>Plazo de validez:</b>	36 meses

### Indicaciones terapéuticas:

Leucemia mieloide crónica (LMC). La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en la que unas células blancas anormales (llamadas células mieloides) empiezan a crecer sin control.

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph-positivo). La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en que unas células blancas anormales (llamadas linfoblastos) empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

Imatinib también es un tratamiento para adultos para:

Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP). Estos son un grupo de enfermedades de la sangre en que algunas células de la sangre empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC). Estas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). GIST es un cáncer del estómago e intestino. Se origina por un crecimiento celular incontrolado de los tejidos de soporte de estos órganos.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). El DFSP es un cáncer del tejido que está debajo de la piel en que algunas células empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

### **Contraindicaciones**

IMATINIB está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a su componente activo o a cualquiera de los excipientes.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

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

Consulte a su médico antes de consumir:

Si tiene o ha tenido algún problema de hígado, riñón o corazón.

Si está tomando un medicamento que contiene levotiroxina porque le han extirpado la glándula tiroides.

Si tiene o ha tenido alguna vez infección por hepatitis B. Esto es porque imatinib puede producir que la hepatitis B vuelva a aparecer de nuevo, y esto puede ser mortal en algunas ocasiones. Los pacientes deben ser examinados cuidadosamente por su médico para detectar los signos de infección antes de empezar el tratamiento.

Si mientras esté tomando imatinib le aparecieran moratones, sangrados, fiebre, fatiga y confusión, por favor contacte con su médico. Esto podría ser una señal de daño de los vasos sanguíneos llamada microangiopatía trombótica (MAT).

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Imatinib.

Es posible que aumente su sensibilidad al sol mientras esté tomando Imatinib. Es importante que cubra las zonas de la piel que estén expuestas al sol y utilice protector solar de protección alta. Estas precauciones también aplican a los niños.

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)

### **Efectos indeseables**

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes) o frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Rápido aumento de peso. Imatinib puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención grave de líquidos).

Signos de infección tales como fiebre, escalofríos severos, dolor de garganta o úlceras en la boca. Imatinib puede reducir el número de células blancas de la sangre, por tanto puede sufrir infecciones más fácilmente.

Sangrado o aparición de moratones de forma inesperada (cuando no ha sufrido ninguna herida).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) o raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular (signos de problemas en el corazón).

Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).

Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).

Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).

Erupción, enrojecimiento de la piel, con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).

Dolor abdominal grave, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).

Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).

Náuseas, con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).

Dolor de cabeza grave, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de conciencia (signos de problemas en el sistema nervioso como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).

Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).

Dolor en los ojos o trastornos en la visión, sangrado en los ojos.

Dolor en los huesos o articulaciones (signos de osteonecrosis)

Ampollas en la piel o en membranas mucosas (signos de pénfigo)

Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).

Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).

Dificultades de audición.

Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardiaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).

Moratonos.

Dolor de estómago con náuseas.

Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-marronoso, dolor o debilidad en los músculos (signos de problemas musculares).

Dolor en la pelvis, algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en los ovarios o el útero).

Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p.ej. niveles elevados/bajos de potasio, altos de ácido úrico y calcio y bajos niveles de fósforo en la sangre).

Coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Combinación de una erupción extensa generalizada, sensación de malestar, fiebre, niveles elevados de ciertas células sanguíneas o piel u ojos de color amarillo (signos de ictericia) con dificultad para respirar, dolor/molestias de pecho, producción de orina disminuida de forma intensa y sensación de sed, etc. (signos de una reacción alérgica relacionada con el tratamiento).

## Insuficiencia renal crónica

Inflamación del saco que recubre al corazón. Puede manifestarse como dolor en el pecho que varía a cada inspiración. El dolor a menudo aumenta estando tumbado y disminuye al incorporarse erguido. También son frecuentes acompañado de fiebre, tos y palpitaciones. Puede ser grave y requerir intervención médica (pericarditis).

Taponamiento cardiaco causado por la acumulación de sangre, fluidos, pus, sangre o gas en el espacio pericardico, que resulta en una reducción del llenado ventricular y el consiguiente problema hemodinámico. El taponamiento cardiaco es una urgencia médica,

Despellejamiento amplio de la piel (necrosis epidérmica tóxica) o enrojecimientos generalizados con afectación del hígado, de la sangre y de otros órganos (reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Reaparición (reactivación) de la infección por hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección en el hígado).

Sangrado en el globo ocular (hemorragia vítrea)

Coagulo sanguíneo, habitualmente en una pierna, que causa dolor, hinchazón o rojez (trombosis)

Insuficiencia respiratoria que ocurre cuando el sistema respiratorio no oxigena bien (insuficiencia respiratoria aguda).

Inflamación de los pulmones, que puede causar falta de respiración y dificultad en la respiración (enfermedad pulmonar intersticial).

Sangrado gastrointestinal (ectasia gástrica vascular antral (EGVA)).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes):

Dolor de cabeza o sensación de cansancio

Náuseas, vómitos, diarrea o indigestión.

Erupción.

Calambres musculares o dolor en las articulaciones, músculos o huesos, durante el tratamiento con Imatinib cápsulas o tras dejar de tomar las cápsulas de imatinib.

Inflamaciones tales como tobillos u ojos hinchados.

Aumento de peso.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Anorexia, disminución de peso o alteración del sentido del gusto.

Sensación de cansancio o debilidad.

Dificultad para dormir (insomnio).

Lagrimo de los ojos con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o visión borrosa.

Sangrado de la nariz.

Dolor o hinchazón en el abdomen, flatulencia, ardor de estómago o estreñimiento.

Picor.

Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.

Adormecimiento de las manos o los pies.

Úlceras en la boca.

Dolor en las articulaciones con hinchazón.

Boca seca, sequedad de la piel o sequedad de los ojos.

Disminución o aumento de la sensibilidad de la piel.

Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

Bultos rojos dolorosos en la piel, dolor en la piel, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso debajo de la piel).

Tos, secreción o taponamiento en la nariz, sensación de pesadez o dolor al presionar el área de los ojos o a los lados de la nariz, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, con o sin dolor de cabeza (signos de infección del tracto respiratorio superior).

Dolor de cabeza intenso, como un dolor punzante o una sensación pulsante, generalmente en un lado de la cabeza y, a menudo, acompañado por náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz o al sonido (signos de migraña).

Síntomas gripales (influenza).

Dolor o sensación de ardor al orinar, fiebre, dolor en la ingle o en la pelvis, orina turbia o de color rojo parduzco (signos de infección del tracto urinario).

Dolor e hinchazón de las articulaciones (signos de artralgia).

Una sensación constante de tristeza y de pérdida de interés, que interrumpe poder llevar una vida normal (signos de depresión).

Una sensación de aprensión y preocupación junto con síntomas físicos como palpitaciones, sudoración, temblores, sequedad de boca (signos de ansiedad).

Adormecimiento/somnolencia/sueño excesivo.

Temblores o movimientos involuntarios (temblor).

Daños en la memoria.

Necesidad de no parar de mover las piernas (síndrome de las piernas inquietas).

Escuchar ruidos (p. ej. timbres, zumbidos) en los oídos que no provienen del exterior (tinnitus).

Presión arterial alta (hipertensión).

Eructos o gases.

Inflamación de los labios.

Dificultad para tragar.

Aumento de la sudoración.

Decoloración de la piel.

Uñas quebradizas.

Granos rojizos o espinillas alrededor de la raíz del cabello, posiblemente con dolor, picor o sensación de ardor (signos de inflamación de los folículos pilosos, también llamada foliculitis).

Erupción cutánea con descamación o pelado de la piel (dermatitis exfoliativa).

Crecimiento del pecho (puede ocurrir en hombres o mujeres).

Dolor sordo y/o sensación de pesadez en los testículos o bajo vientre, dolor al orinar, al tener relaciones sexuales o al eyacular, sangre en la orina (signos de edema de los testículos).

Incapacidad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).

Periodos menstruales intensos o irregulares.

Dificultad para lograr/mantener la excitación sexual.

Disminución del deseo sexual.

Dolor en los pezones.

Sensación general de malestar (malestar general)

Infecciones virales como herpes labial.

Dolor en la parte inferior de la espalda como resultado de un trastorno renal.

Mayor frecuencia de orinar.

Aumento del apetito.

Dolor o sensación de ardor en la parte superior del abdomen y/o en el pecho (ardor de estómago), náuseas, vómitos, reflujo ácido, sensación de plenitud e hinchazón, heces de color negro (signos de úlcera de estómago).

Rigidez en las articulaciones o músculos.

Resultados anormales de pruebas de laboratorio.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Confusión.

Decoloración de las uñas.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Enrojecimiento y/o hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que puede ir acompañado por sensación de hormigueo y dolor abrasante.

Lesiones en la piel dolorosas y/o con ampollas

Retraso en el crecimiento de niños y adolescentes.

### **Posología y modo de administración.**

El inicio del tratamiento debe quedar a cargo de un método experimentado en la terapéutica de pacientes con LMC.

La dosis sugerida debe administrarse por vía oral, con una comida y un vaso grande de agua.

La dosificación recomendada de IMATINIB es de 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica.

La LMC en fase crónica se define cuando se satisfacen todos los criterios que siguen: <15% de blastos en sangre y médula ósea, <20% de basófilos en sangre periférica, >100 x 10<sup>9</sup> plaquetas/L.

Para pacientes en fase acelerada, la dosificación recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día.

La fase acelerada se define por la presentación de cualesquiera de los que siguen: >15% pero <30% de blastos en sangre o médula ósea, >30% de blastos más promielocitos en sangre o médula ósea (siempre y cuando haya <30% de blastos, >20% de basófilos en sangre periférica, <100 x 10<sup>9</sup> plaquetas/L no relacionado con tratamiento.

La dosis recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día para pacientes en crisis blástica. La crisis blástica se define como >30% de blastos en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular que no es hepatoesplenomegalia.

Para pacientes con GIST no resecable y/o metastásico la dosis recomendada es de 400 mg/día a 600 mg/día, pudiéndose incrementar a 600 mg/día en caso de progresión al nivel de dosis inicial.

Duración del tratamiento en estudios clínicos publicados, el tratamiento con IMATINIB se continuó hasta la progresión de la enfermedad.

No investigaron el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa.

Pueden considerarse incrementos de la dosis desde 400 hasta 600 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica, o desde 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes con fase acelerada o crisis blástica, en ausencia de reacción farmacológica adversa grave y de neutropenia o trombocitopenia grave no relacionada con leucemia, en las circunstancias que siguen: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); fracaso para lograr una respuesta hematológica satisfactoria después de al menos tres meses de tratamiento; pérdida de una respuesta hematológica lograda con anterioridad.

Los pacientes deben vigilarse de manera estrecha después de incrementar la dosis, dado el potencial de un aumento de la incidencia de fenómenos adversos a dosificaciones más altas.

#### Reacciones adversas no hematológicas

Si aparece una reacción adversa no hematológica grave con el uso de IMATINIB, el tratamiento debe suspenderse hasta que se haya resuelto el fenómeno. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse según sea apropiado, dependiendo de la gravedad inicial del fenómeno.

Si ocurren aumentos de la bilirrubina de  $>3$  x límite normal superior institucional (LNSI) o de las transaminasas hepáticas de  $>5$  x LNSI, IMATINIB debe suspenderse en tanto las concentraciones de bilirrubina no hayan vuelto a  $<1.5$  x LNSI y las transaminasas a  $<2.5$  x LNSI.

El tratamiento con IMATINIB puede continuarse después de una dosis diaria reducida (esto es 400 a 300 mg ó 600 a 400 mg).

Reacciones adversas hematológicas Se recomienda la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento en presencia de neutropenia o trombocitopenia graves, según se indica en el cuadro que aparece a continuación.

#### Ajustes de la dosis para neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 400 mg)	RAN $<1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Se suspende el IMATINIB en tanto el RAN no sea de <math>1.5 \times 10^9/L</math> y las plaquetas de <math>75 \times 10^9/L</math>.</li><li>2. Se reanuda el tratamiento con IMATINIB en dosis de 400 mg.</li><li>3. En caso de recurrencia de RAN <math>&lt;1.0 \times 10^9/L</math> y/o plaquetas <math>&lt;50 \times 10^9/L</math>, se repite el paso 1 y se reanuda IMATINIB en dosis reducidas de 300 mg.</li></ol>
LMC en fase acelerada y crisis blástica (dosis	1 RAN $<0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<10 \times$	1. Se verifica si la citopenia se relaciona con leucemia (aspirado o biopsia de

inicial de 600 mg)	109/L	<p>médula ósea).</p> <p>2. Si la citopenia no se relaciona con leucemia se reduce la dosis de IMATINIB a 400 mg.</p> <p>3. Cuando la citopenia persiste dos semanas se disminuye más la dosis a 300 mg.</p> <p>4. Si la citopenia persiste cuatro semanas, y no obstante no se relaciona con leucemia, se suspende IMATINIB en tanto el RAN no sea de <math>1 \times 10^9/L</math> y las plaquetas no sean de <math>20 \times 10^9/L</math>; después se reanuda el tratamiento a 300 mg</p>
--------------------	-------	---

RAN= recuento absoluto de neutrófilos

1 que ocurre después de al menos un mes de tratamiento.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IMATINIB en pacientes de menos de 18 años de edad. En la actualidad sólo se dispone de datos limitados que son insuficientes para recomendar el uso en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática: dado que no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función hepática, es imposible hacer una recomendación específica respecto a ajuste de la dosificación.

Puesto que el IMATINIB se metaboliza principalmente en el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB aumente si hay alteraciones de la función del hígado, e IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal: no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función renal (se excluyó de los estudios a pacientes con concentración sérica de creatinina de más de dos veces el límite normal superior). El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan de manera importante por los riñones. Dado que la depuración renal de IMATINIB es insignificante, no se espera una disminución de la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución cuando hay insuficiencia renal grave.

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes vinculadas con la edad en pacientes adultos, en estudios clínicos que incluyeron más de 20% de pacientes de 65 años de vida o más. En ancianos no se requiere una recomendación de dosis específica.

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

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP3A4 (p. ej. Ketoconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de IMATINIB. Hubo un aumento importante de la exposición a IMATINIB (la  $C_{máx}$  media y la ABC de IMATINIB aumentaron 26% y 40% respectivamente) en sujetos saludables cuando se administró con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Es necesario tener precaución cuando se administra IMATINIB con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Las sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo de IMATINIB y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo.

Las medicaciones que inducen a la CYP3A4 (p. ej. Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a IMATINIB. No se han efectuado estudios específicos, pero un paciente que estaba recibiendo tratamiento crónico con fenitoína (un inductor de la CYP3A4) que recibió dosis diarias de IMATINIB de 350 mg, tuvo una ABC<sub>0-24</sub> de alrededor de un quinto de la ABC<sub>0-24</sub> típica de 20µg-h/ML. Esto probablemente refleja la inducción de CYP3A4 por la fenitoína. Por ende, se recomienda precaución.

El IMATINIB aumenta la C<sub>máx</sub> media y el ABC de la sinvastatina (sustrato de la CYP3A4) 2 y 3.5 veces, respectivamente, lo que indica una inhibición de la CYP3A4 por el IMATINIB. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra IMATINIB con sustratos de la CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (p. ej. Ciclosporina o pimozida), y es necesario advertir a los pacientes que eviten el uso de medicamentos que se expenden sin receta y prescritas, que contienen paracetamol, o que lo restrinjan. IMATINIB puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (por ej. Triazolobenzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridinas, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estos es, estatinas y otros).

Dado que la warfarina se metaboliza mediante la CYP2C9, los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o la estándar.

In vitro IMATINIB inhibe la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP2D6, a concentraciones similares a las que afectan la actividad de CYP3A4. Por ende, la exposición sistémica a sustratos de la CYP2D6 está aumentada cuando se administra con IMATINIB. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda precaución.

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

##### **Embarazo**

No se disponen de datos adecuados acerca del uso de IMATINIB en mujeres embarazadas. Aun así, estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción y se desconoce el riesgo potencia para el feto. IMATINIB no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, es necesario informar a la paciente el posible riesgo para el feto. Es necesario recomendar a las mujeres que tienen potencia de procreación que utilicen anticoncepción durante el tratamiento.

##### **Lactancia**

Se desconoce si el IMATINIB se excreta en la leche materna. En animales, el IMATINIB o sus metabolitos, o ambos, se excretaron en la leche. Por ende, las mujeres que están tomando IMATINIB no deben amamantar.

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

Si bien no se han recibido informes específicos, debe informarse a los pacientes que durante el tratamiento con IMATINIB pueden experimentar efectos indeseables, como mareos o visión borrosa. Por consiguiente, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera con maquinarias.

#### **Sobredosis:**

La experiencia con dosis de más de 800 mg es limitada. En caso de sobredosis, es necesario observar al paciente y proporcionarle tratamiento de sostén apropiado.

Un paciente con crisis blástica mieloide tomó de manera inadvertida 1 200 mg de IMATINIB durante seis días y experimentó aumento de la creatinina sérica y aumento de las concentraciones de transaminasa hepáticas, e incrementos de bilirrubina. El

tratamiento se interrumpió de manera temporal y todas las anomalías se revirtieron por completo en el transcurso de una semana. El tratamiento se reanudó a una dosis de 400 mg, sin recurrencia de los problemas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XE01

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

El IMATINIB es un inhibidor de proteína tirosina quinasa que en potencia inhibe a la tirosina quinasa Bcr-Abl in vitro, en el ámbito celular, e in vivo. El compuesto inhibe de manera selectiva la proliferación, e induce apoptosis en líneas celulares positivas para Bcr-Abl, así como en células leucémicas frescas de pacientes con LMC positiva para cromosoma Philadelphia y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

In vivo, el compuesto muestra actividad antitumoral como un medicamento único en modelos en animales al utilizar células tumorales positivas para Bcr-Abl.

In vitro IMATINIB inhibe la proliferación e induce apoptosis en los tumores del estroma gastrointestinal, los cuales expresan una mutación del c-kit. El KIT es una glicoproteína de membrana con actividad de tirosina quinasa, y es el receptor del factor de células madre o stem cell factor (SCF) y forma parte de la familia de receptores de tirosina quinasa tipo III, estrechamente relacionada con PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas). El IMATINIB es un inhibidor de la tirosina quinasa, por ende inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y SCF.

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

La farmacocinética de IMATINIB se ha valorado en un límite de dosificación de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron el día 1 y el día 7 ó el día 28, para entonces las concentraciones plasmáticas habían alcanzado estado estable.

##### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta media para la formulación en comprimido recubierto es de 98

%. Hubo variabilidad alta de las cifras de ABC de IMATINIB plasmático entre los pacientes después de una dosis por vía oral. Cuando se administró con una comida con alto contenido de grasa, el índice de absorción de IMATINIB mostró reducción mínima (disminución del

11% de la  $C_{máx}$  y prolongación del  $t_{máx}$  de 1.5 horas), con una reducción pequeña del ABC (7.4%) en comparación con condiciones de ayuno.

##### **Distribución**

A concentraciones importantes de IMATINIB, la unión a proteínas plasmáticas fue de alrededor de 95% con base en experimentos in vitro, en su mayor parte a albúmina y glucoproteína alfa-ácida, con poca unión a lipoproteína.

##### **Metabolismo**

El principal metabolito circulante en seres humanos es el derivado piperazina N-desmetilado, que muestra potencia similar in vitro a la del compuesto original. Se encontró que el ABC plasmático para este metabolito es de 16% del ABC para el IMATINIB.

El IMATINIB y el metabolito N-desmetil juntos explicaron alrededor de 65% de la radioactividad circulante (ABC (0 a 48 horas)). El resto de la radioactividad circulante dependió de varios metabolitos menores.

Los resultados in vitro mostraron que la CYP3A4 fue la principal enzima del P450 de seres humanos que cataliza la biotransformación de IMATINIB. De un panel de medicaciones posibles (acetaminofén, Aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacin, penicilina V) solo la eritromicina (CI50 50  $\mu\text{m}$ ) y el fluconazol (CI50

118  $\mu\text{m}$ ) mostraron inhibición del metabolismo del IMATINIB que podría tener importancia clínica.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 21 de septiembre de 2023.