

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IMATINIB 400 mg
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC /AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ROTIFARMA S. R. L., Moscú, Federación de Rusia.
Fabricante, país:	UNITED BIOTECH LIMITED, Solan, India.
Número de Registro Sanitario:	M-18-013-L01
Fecha de Inscripción:	7 de febrero de 2018
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Imatinib (eq. a 478,0 mg de mesilato de imatinib)	400,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Leucemia Mieloide Crónica (LMC): Pacientes adultos recién diagnosticado con leucemia mieloide positiva al cromosoma Filadelfia en fase crónica. Para pacientes con Ph+ LMC en Crisis Blástica (CB), Fase Acelerada (FA) o Fase Crónica (FC) Después de Terapia con Interferón-alfa (IFN). Pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico o cuya enfermedad ha recaído después de trasplante de células madre o que son resistentes a la terapia con interferón-alfa.

Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI): Pacientes con Kit (CD117) positivo irresecable y/o metastásico de tumores del estroma gastrointestinal malignos. La efectividad de Imatinib en TEGI está basada en índice de respuesta objetivo. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico, tales como la mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o el incremento de la supervivencia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Mesilato de Imatinib o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Embarazo: Embarazo Categoría D las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de evitar el embarazo mientras estén tomando imatinib.

RETENCIÓN DE LÍQUIDO Y EDEMA

Mesilato de imatinib a menudo se asocia con edema y ocasionalmente retención de líquido. Los pacientes deben pesarse y monitorearse regularmente para signos y síntomas de retención de líquido. Una ganancia de peso rápida inesperada debe investigarse cuidadosamente y suministrar el tratamiento apropiado. En los estudios de LMC la probabilidad de edemas aumentó con una dosis alta de imatinib y en pacientes con > 65 años. Se reportó edemas superficial grave en el 1.5% de los pacientes que ingerían imatinib con LMC de nuevo diagnóstico y en un 2%-6% en pacientes adultos que ingerían imatinib con LMC. Se reportó además edema superficial grave y retención de líquido grave (derrame pleural, edema pulmonar y ascitis) en el 1%-6% de los pacientes con TEGl que ingerían imatinib.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

El tratamiento con imatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Deben realizarse conteos hematológicos completos semanalmente durante el primer mes, cada dos semanas durante el segundo mes y después periódicamente según se indique clínicamente (por ejemplo, cada 2-3 meses). En LMC la ocurrencia de estas citopenias depende de la etapa de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con fase acelerada de LMC o crisis blástica que en pacientes con fase crónica de LMC. En pacientes pediátricos con LMC las toxicidades más frecuentes observadas fueron citopenias Grado 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas generalmente ocurren dentro de los primeros meses de terapia.

HEMORRAGIA:

En los ensayos de LMC recién diagnosticada, el 1.8 % de los pacientes presentó hemorragia Grado 3-4. En el ensayo de TEGl, siete pacientes (5%), cuatro en el grupo de dosis de 600 mg y tres en el grupo de dosis de 400 mg, han tenido un total de CTC Grado 3-4 – hemorragia gastrointestinal (GI) (3 pacientes), hemorragia intra tumoral (3 pacientes) o ambas (1 paciente). El sitio del tumor gastrointestinal puede ser el origen de la hemorragia GI.

HEPATOTOXICIDAD

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

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

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

TOXICIDAD POR LA ADMINISTRACIÓN A LARGO PLAZO

Es importante considerar las toxicidades potenciales que se han observado en los estudios en animales, específicamente hepáticos, renales, cardíacas y la inmunosupresión. Se ha observado toxicidad hepática severa en perros tratados por 2 semanas, con enzimas hepáticas elevadas, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar. La toxicidad renal se ha observado en monos tratados por 2 semanas, con mineralización focal y dilatación del túbulo renal y nefrosis tubular. Se observó en varios animales incremento de la urea y la creatinina. Incremento del índice de infecciones

oportunistas se observó con tratamiento crónico con imatinib en los estudios de laboratorio en animales. En un estudio de 39 semanas en monos, el tratamiento con imatinib resultó en el empeoramiento en estos animales de la infección por malaria. Se ha observado linfopenia en animales (como en humanos). Adicionalmente se han identificado toxicidades a largo plazo en un estudio de 2 años. El examen histopatológico de las ratas tratadas que murieron durante el estudio reveló cardiomiopatía (en ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papiloma de la glándula pituitaria como causas principales de muerte o razones para sacrificarlos. Las lesiones no neoplásicas observadas en este estudio de 2 años que no fueron identificadas en los primeros estudios preclínicos fueron del sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dentadura. Los cambios más importantes incluyeron dilatación e hipertrofia cardíaca, que en algunos animales llevaron a signos de insuficiencia cardíaca.

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

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente.

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).

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. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib.

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.

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.

Efectos indeseables:

Leucemia Mieloide Crónica: La mayoría de los pacientes tratados con Imatinib experimentaron en algún momento reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado leve a moderado, pero el fármaco fue discontinuado por reacciones adversas asociadas al fármaco, en el 2.4% de los pacientes de reciente diagnóstico, 4% de pacientes en fase crónica después del fallo de la terapia con Interferón-alfa y 4% de los pacientes en fase acelerada o crisis blástica

Las reacciones adversas asociadas al fármaco reportadas más frecuentemente fueron edema, náusea y vómito, calambres musculares, dolor músculo-esquelético, diarrea y erupción. El edema más frecuente fue periorbital o en las extremidades inferiores y se trató con diuréticos y medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib. La frecuencia de edema superficial severo fue de un 1.5%-6%.

Una variedad de reacciones adversas comprende retención de fluidos local o general, incluyendo derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento de peso rápido con o sin edema superficial. Estas reacciones al parecer están relacionadas con la dosis, fueron más comunes en los estudios de la fase acelerada o crisis blástica (donde la dosis fue de 600mg/día) y fue más común en los ancianos. Estas reacciones se manejaron generalmente interrumpiendo el tratamiento con Imatinib y utilizando diuréticos y otras medidas de soporte

apropiadas. Muy poca de estas reacciones son graves o con peligro para la vida; un paciente con crisis blástica falleció con derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal.

Toxicidad Hematológica: Citopenias y particularmente la neutropenia y trombocitopenia, fueron un hallazgo constante en todos los estudios, con una frecuencia incrementada a dosis $\geq 750\text{mg}$ (Estudio fase I). La ocurrencia de citopenias en pacientes con LMC fue dependiente, además del estadio de la enfermedad.

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

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

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

Población Pediátrica: El perfil de seguridad global de pacientes pediátricos tratados con imatinib en un estudio realizado en 93 niños fue similar al encontrado en los pacientes adultos, excepto que fue menos frecuente el dolor músculo esquelético (20.5%) y no se reportó edema periférico. Náusea y vómito son las reacciones adversas individuales más comúnmente reportadas con una incidencia similar a las observadas en pacientes adultos. Aunque la mayoría de los pacientes experimentó alguna reacción adversa durante el estudio, la incidencia de reacción adversa Grado 3-4 fue baja.

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

Tumores del Estroma Gastrointestinal: La mayoría de los pacientes tratados con Imatinib experimentó reacciones adversas en algún momento. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron edema, náusea, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares, fatiga y erupción. La mayoría de las reacciones fueron de una severidad de leve a moderada. El fármaco fue discontinuado por reacciones adversas en 7 pacientes (5%) en el estudio de ambos niveles de dosis. El edema superficial, más frecuentemente periorbital o edema de las extremidades inferiores se manejaron con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de mesilato de imatinib. El edema superficial grave (CTC Grado 3/4) se observó en 3 pacientes (2%) incluyendo edema facial en un paciente. El edema pleural Grado 3/4 o ascitis se observó en 3 pacientes (2%).

Las reacciones adversas, no relacionadas con el fármaco del estudio, que se reportaron con más frecuencia en al menos el 10% de los pacientes tratados con imatinib se muestran en la Tabla. No se observaron grandes diferencias en la severidad de las reacciones adversas entre los grupos de tratamiento con 400 mg o 600 mg, aunque la incidencia global de diarrea, calambres musculares, cefalea, dermatitis y edemas estaban incrementadas de algún modo en el grupo de tratamiento con 600 mg.

Otras reacciones adversas:

Cardiovascular: Infrecuente: insuficiencia cardíaca, taquicardia, hipotensión, sofoco, frialdad periférica.

Ensayo de laboratorio clínico: Infrecuente: incremento de la creatinina quinasa en sangre, incremento de la LDH en sangre.

Dermatológicas: Menos frecuente: piel seca, alopecia.

Digestivas: Menos frecuente: distensión abdominal, reflujo gastrointestinal, ulceración de la boca. Infrecuente: úlcera gástrica, gastritis.

Hematológicas: Infrecuente: pancitopenia.

Infecciones: Infrecuente: sepsis, herpes simple, herpes zoster.

Metabólicas y Nutricionales: Infrecuente: hipofosfatemia, deshidratación, gota, trastornos del apetito, disminución del peso.

Músculo esqueléticas: Menos frecuente: inflamación de las articulaciones. Infrecuente: cialalgia, rigidez de los músculos y las articulaciones.

Sistema nervioso/Psiquiatría: Menos frecuente: parestesia. Infrecuente: depresión, ansiedad, síncope, neuropatía periférica, somnolencia, migraña, deficiencia de memoria, raro incremento de la presión intracraneal, edema cerebral (incluyendo fatalidades), confusión, convulsiones.

Respiratorias: Raras: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar.

Sentidos especiales: Menos frecuente: conjuntivitis, visión borrosa. Infrecuente: hemorragia conjuntival, ojo seco, vértigo, tinnitus. Raro: edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, glaucoma, hemorragia vítrea.

Posología y método de administración:

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

En niños, el tratamiento con Mesilato de Imatinib puede darse como una dosis de una vez al día o alternativamente la dosis diaria puede dividirse en dos, una en la mañana y la otra por la tarde. No hay experiencia con el tratamiento de Mesilato de Imatinib en niños por debajo de 3 años de edad.

El tratamiento puede continuarse mientras no haya evidencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas: Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Se produce un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{m\acute{a}x}$ promedio y el ABC de imatinib aumentaron 26 y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando se coadministró con una sola dosis de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Debe tenerse cuidado al administrar Imatinib con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. Las sustancias que son inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib. La medicación que induce CYP3A4 (ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib.

El tratamiento previo de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg diarios durante 8 días, y luego con una dosis única de 400 mg de Imatinib, aumentó la depuración de la dosis oral de Imatinib unas 3.8 veces (intervalo de confianza de 90% = de 3.5 a 4.3 veces), lo cual representa una disminución media de la $C_{m\acute{a}x}$ del ABC (0-24) y del

ABC (0-∞) igual a 54%, 68% y 74% de los valores respectivos del tratamiento sin rifampicina. En los pacientes en que la rifampicina u otros inductores de CYP3A4 estén indicados, se han de considerar otras opciones terapéuticas con un menor potencial de inducción enzimática.

Medicamentos que pueden tener su concentración plasmática alterada por Imatinib: Imatinib aumenta la C_{máx} promedio y el ABC de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3.5 veces, respectivamente, indicando una inhibición de CYP3A4 por imatinib. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (ejemplo, ciclosporina o pimozida). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (por ejemplo, triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de canales de calcio de dihidropiridina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA, por ejemplo, estatinas, etcétera).

Imatinib también inhibe la actividad de CYP2C9 y CYP2C19 *in vitro*. La prolongación del TP se observó después de la coadministración con warfarina. Por lo tanto, cuando se administran cumarinas, es necesario el monitoreo del TP a corto plazo al inicio y al final de la terapia con Imatinib y cuando se altera la dosificación. De igual forma, debe considerarse el uso de heparina de bajo peso molecular.

Imatinib inhibe *in vitro* la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450 a concentraciones similares a aquellas que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 se aumenta de manera potencial cuando se coadministra con Imatinib.

Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda tener precaución.

En condiciones *in vitro*, Imatinib inhibe la O-glucuronidación del paracetamol (valor K_i de 58.5 µmol/l en concentraciones terapéuticas).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Embarazo Categoría D las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de evitar el embarazo mientras estén tomando imatinib.

Lactancia: Se desconoce si el imatinib se excreta en la leche humana. En los animales, el imatinib o sus metabolitos se excretan en la leche de forma considerable. Las mujeres que toman Imatinib no deben amamantar.

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:

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

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XE01 Inhibidores directos de la protein-quinasa

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

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

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

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

La farmacocinética del imatinib ha sido evaluada en estudios realizados a sujetos sanos y en estudios farmacocinéticos en una población de más de 900 pacientes. La farmacocinética del imatinib es similar en pacientes con LMC y TEGI. Imatinib se absorbe bien después de su administración oral alcanzando la C_{max} dentro de las 2-4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad media absoluta es de 98%. Después de la administración oral en voluntarios sanos, la vida media de eliminación del Imatinib y de su metabolito activo principal, el derivado N-desmetilado (CGP74588), es aproximadamente 18 y 40 horas, respectivamente. El ABC promedio del Imatinib se incrementa proporcionalmente con el incremento de las dosis desde 25 mg – 1,000 mg. No existen cambios significativos en la farmacocinética del Imatinib en dosis repetidas y la acumulación es de 1.5 a 2.5 veces en estado estacionario cuando el Imatinib es administrado a una dosis de una vez al día. A concentraciones de relevancia clínica de Imatinib, la unión a las proteínas plasmáticas en experimentos *in vitro* es aproximadamente 95%, unido principalmente a la albúmina y a la glicoproteína-1 ácida.

CYP3A4 es la enzima fundamental responsable del metabolismo del Imatinib. Otras enzimas citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, desempeñan un papel menor en su metabolismo. El metabolito circulante principal activo es el derivado piperazínico des-metilado, formado fundamentalmente por CYP3A4. Esta muestra una potencia similar al compuesto original *in vitro*. El ABC en plasma de este metabolito es cerca del 15 % del ABC del Imatinib. La unión a las proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado CGP74586, es similar a la del compuesto original. Los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos demuestran que el Imatinib es un inhibidor potente competitivo de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5 con valores *k_i* de 27.75 y 8μM, respectivamente.

La eliminación del Imatinib es predominantemente por las heces, en su mayoría como metabolitos. Basado en la recuperación de los compuestos después de una dosis etiquetada de Imatinib, aproximadamente el 81% de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, en las heces (68% de la dosis) y en la orina (13% de la dosis). Se encontró un 25% de la dosis de Imatinib sin cambio (5% en orina y 20 % en heces), lo restante fueron metabolitos.

Típicamente el aclaramiento del imatinib en pacientes de 50 años que pesaban 50 kg se espera que sea a 8 L/h, mientras que para un paciente de 50 años que pesa 100 kg el aclaramiento o eliminación se incrementara a 100 L/h. La variabilidad del aclaramiento entre pacientes del 40% no se considera suficiente para un ajuste de la dosis basado en el peso corporal y/o la edad, pero indica la necesidad de realizar un monitoreo relacionado con la toxicidad del tratamiento.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de febrero de 2018.

