

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IMATINIB
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar /AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá. 1. LABORATORIO VARIFARMA S.A., Buenos Aires, Argentina.
Fabricante, país:	Producto terminado 2. GP PHARM S.A., Buenos Aires, Argentina. Empaque y embalaje
Número de Registro Sanitario:	M-20-049-L01
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Imatinib (eq. a 478,0 mg de mesilato de imatinib)	400,0 mg
Lactosa monohidratada	6,24 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Los comprimidos recubiertos de IMATINIB están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con:

Leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia en fase crónica después del fracaso del tratamiento con interferón-alfa, en crisis blástica o en fase acelerada.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD117) positivos en pacientes adultos.

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:

Puede ocurrir daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Las mujeres deben ser informadas del daño potencial del feto.

Han ocurrido edema y retención de líquidos severa.

Puede aparecer citopenia, particularmente anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se debe considerar la reducción o la interrupción de la dosis y en algunos casos raros la discontinuación del tratamiento. Se deben realizar recuentos hemáticos completos semanalmente en el primer mes, bi semanales en el segundo mes y periódicamente a posteriori.

Se han informado paros cardíacos congestivos severos y disfunción ventricular izquierda, particularmente en pacientes con morbilidad y factores de riesgo. Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo deben ser supervisados y eventualmente tratados.

Puede ocurrir hepatotoxicidad severa. Se debe determinar la funcionalidad hepática antes de la indicación del tratamiento y mensualmente después de eso o según lo indicado clínicamente.

Hemorragia de grado $\frac{3}{4}$ se ha reportado en estudios clínicos en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica recientemente diagnosticada y con tumores gastrointestinales sólidos. Los sitios del tumor gastrointestinal pueden ser la fuente del sangrado gastrointestinal.

Se han reportado perforaciones gastrointestinales, algunas fatales.

El shock cardiogénico y la disfunción del ventrículo izquierdo se han asociado a la iniciación de IMATINIB en pacientes con patologías asociadas a los altos niveles de eosinófilos (v.g. Síndrome Hiperiosinofílico, Síndrome Mielodisplásico/Desorden Mieloproliferativo y Mastocitosis Sistémica Agresiva).

Las reacciones dermatológicas biliares (ej. Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson) se ha reportado con el uso de IMATINIB.

Se deben considerar las toxicidades potenciales, específicamente de hígado, riñón y cardíaca y la inmunosupresión en el uso a largo plazo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante el tratamiento con IMATINIB es necesario efectuar con regularidad hemogramas completos. El tratamiento con IMATINIB en pacientes que padecen LMC se ha relacionado con neutropenia o trombocitopenia. La aparición de estas citopenias, probablemente se relaciona con la etapa de la enfermedad que se está tratando y se observaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. Se puede interrumpir el tratamiento con IMATINIB, o reducir la dosis, según se recomienda en (Posología y forma de administración).

En pacientes que están recibiendo IMATINIB es necesario vigilar con regularidad la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). IMATINIB y sus metabolitos se excretan por vía renal en un 13%.

Se sabe que la depuración de creatinina disminuye con la edad y la edad no afectó de manera importante la cinética de IMATINIB.

Anormalidades en pruebas de laboratorio

Las citopenias, en particular neutropenia y trombocitopenia, han sido un dato constante en todos los estudios: se sugiere que la frecuencia es mayor a dosis altas x 750 mg (estudio fase I). Sin embargo, la aparición de citopenias también dependió claramente de la etapa de la enfermedad; la frecuencia de neutropenias ($RAN < 1.0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$) grado 3 ó 4 fue dos a tres veces más alta en LMC en

crisis blástica y fase acelerada (58 a 62 % y 42 a 58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con LMC en fase crónica (33% para neutropenia y 17 % para trombocitopenia). En LMC en fase crónica se observaron neutropenia (RAN $<0.5 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) grado 4 en 8 % y < 1 % de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios de neutropenia y de trombocitopenia por lo general varió de dos a tres semanas y de tres a cuatro semanas respectivamente. Estos fenómenos por lo general pueden tratarse con reducción de las dosis de IMATINIB o interrupción del tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con Glivec, 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. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Fototoxicidad Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y protector solar con factor de protección alto.

Efectos indeseables:

Los pacientes en edad avanzada de LMC pueden tener muchos padecimientos médicos desorientadores que dificultan la valoración de la causa de fenómenos adversos, debido a diversos síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración de muchos medicamentos.

En estudios clínicos publicados, la interrupción de la administración del medicamento por fenómenos adversos relacionados con el mismo sólo se observó en 1% de los pacientes en fase crónica, en 2% de aquellos en fase acelerada y en 5 % de quienes presentaban crisis blástica.

Los fenómenos adversos relacionados con medicamentos, informados con mayor frecuencia, fueron náuseas leves (56%), vómitos (33%), diarrea (24 %), mialgia (11%) y calambres musculares (33%), así como exantemas (25%). Los edemas superficiales fueron un dato frecuente en todos los estudios y se describieron de manera primaria como edemas periorbitarios (30%) o de las extremidades inferiores (17%). Sin embargo, estos edemas rara vez fueron graves y pueden tratarse con diuréticos u otras medidas de sostén, o reducir la dosis de IMATINIB.

Los efectos adversos, como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con edema superficial o sin él, pueden describirse en conjunto como "retención de líquido". Estos fenómenos por lo general pueden tratarse al interrumpir IMATINIB o con diuréticos o con otras medidas de cuidado de sostén apropiadas. Algunos de estos fenómenos pueden ser serios o poner en peligro la vida y un paciente con crisis blástica falleció por una complicación del derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.

Las reacciones adversas informadas se informan más adelante, por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($>1/10$), frecuente ($>1/100$ a $1/10$) y poco frecuente ($>1/1000$ a $1/100$).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infección de

	la parte alta de las vías respiratorias
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes	Neutropenia febril, pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Deshidratación, hiperuricemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, alteraciones del gusto, parestesias, insomnio
Poco Frecuentes	Accidente cerebrovascular hemorrágico, síncope, neuropatía periférica, hipo estesis, somnolencia, migraña.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Conjuntivitis, aumento de la lagrimación
Poco frecuentes	Irritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbitario
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco Frecuentes	Vértigo
Trastornos del corazón	
Poco Frecuentes	Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia
Trastornos vasculares	
Poco Frecuentes	Hematoma, hipertensión, hipotensión, rubor, frialdad periférica.
Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino	
Frecuentes	Derrame pleural, epistaxis
Poco Frecuentes	Disnea, tos.
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia
Frecuentes	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, boca seca
Poco Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal
Trastornos hepatobiliares	
Poco Frecuentes	Ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy Frecuentes	Edema periorbitario, dermatitis/eccema/exantema
Frecuentes	Edema de la cara, edema de los párpados, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudores nocturnos
Poco Frecuentes	Petequias, aumentos de la sudoración, urticaria, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Muy Frecuentes	Espasmo y calambres musculares, dolor musculoesquelético, tumefacción de las articulaciones
Poco Frecuentes	Ciática
Trastornos renales y urinarios	
Poco Frecuentes	Insuficiencia renal
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco Frecuentes	Ginecomastia, agrandamiento de las mamas, edema escrotal
Trastornos generales y padecimiento en el sitio de administración	
Muy Frecuentes	Retención de líquido y edema
Frecuentes	Pirexia, fatiga, debilidad escalofríos
Poco Frecuentes	Malestar general, hemorragia
Investigaciones	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, disminución de peso

GIST: La mayoría de los pacientes tratados con IMATINIB experimentaron efectos adversos en algún momento. Los que han sido reportados más frecuentemente fueron: edemas, náuseas, diarrea, dolor abdominal, calambres, fatiga y prurito. El edema superficial fue manejado disminuyendo la ingesta de sal y/o diuréticos, o disminuyendo la dosis de IMATINIB. No se observan efectos adversos al tratar al paciente con 400 ó 600 mg de IMATINIB.

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 10⁹ 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 10⁹ 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 $<50 \times 10^9/L$	1. Se suspende el IMATINIB en tanto el RAN no sea de $1.5 \times 10^9/L$ y las plaquetas de $75 \times 10^9/L$. 2. Se reanuda el tratamiento con IMATINIB en dosis de 400 mg. 3. En caso de recurrencia de RAN $<1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, se repite el paso 1 y se reanuda IMATINIB en dosis reducidas de 300 mg.
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	médula ósea). 2. Si la citopenia no se relaciona con leucemia se reduce la dosis de IMATINIB a 400 mg. 3. Cuando la citopenia persiste dos semanas se disminuye más la dosis a 300 mg. 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 $1 \times 10^9/L$ y las plaquetas no sean de $20 \times 10^9/L$; después se reanuda el tratamiento a 300 mg
--------------------	-------	---

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, refampicina, 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 ABC₀₋₂₄ de alrededor de un quinto de la ABC₀₋₂₄ 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_{máx} 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.

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:

ATC: L01XE01 Grupo farmacoterapéutico: 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 transmembrana 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 (C₁₅₀ 50 µm) y el fluconazol (C₁₅₀ 118 µm) mostraron inhibición del metabolismo del IMATINIB que podría tener importancia clínica.

Se mostró in vitro que el IMATINIB es un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores de K en microsomas de hígado de seres humanos fueron de 27, 7.5 y 7.9 mmol/L respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de IMATINIB en pacientes son de 2 a 4 mmol/L; en consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo de medicamentos administrados mediado por CYP2D6 o por CYP3A4/5, o por ambas. El IMATINIB no interfirió con la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de inhibición competitiva de CYP2C8 ($K=34.7 \mu\text{m}$). Este valor de K es mucho más alto que las concentraciones plasmáticas esperadas de IMATINIB en los pacientes; en consecuencia, no se espera interacción en el momento de la administración de 5-fluorouracilo o paclitaxel e IMATINIB.

Eliminación

Con base en la recuperación de uno o varios compuestos después de una dosis de IMATINIB marcada con ^{14}C , alrededor de 81% de la dosis se recuperó en el transcurso de siete días en las heces (68% de la dosis) y la orina (13% de la dosis). El IMATINIB sin cambios explicó 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces); el resto fueron metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue de alrededor de 18 horas, lo que sugiere que la dosificación una vez al día es apropiada. El aumento del ABC media con dosis crecientes fue lineal y proporcional a la dosis dentro del límite de 25 a 100 mg de IMATINIB después de la administración por vía oral. No hubo cambio de la cinética del IMATINIB con la dosificación repetida y la acumulación fue de 1.5 a 2.5 veces ha estado estable cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población

Con base en el análisis farmacocinético en la población, la edad tuvo un pequeño efecto sobre el volumen de distribución (aumento de 12% en los pacientes de >65 años de edad). No se cree que este cambio sea importante en clínica. El efecto del peso corporal sobre la depuración de IMATINIB es tal que para un paciente que pese 50 kg se espera que la depuración media sea de 8.5 L/hora, mientras que para un paciente que pese 100 kg la depuración aumentará a 11.8L/hora. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar ajuste de la dosis con base en el peso corporal en kilogramos. El género no influye sobre la cinética del IMATINIB.

Disfunción orgánica

El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan por vía renal en un porcentaje importante. Puede esperarse que la exposición a IMATINIB aumenta si hay alteraciones de la función hepática. IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático (Véanse las secciones Posología y forma de administración, y Precauciones).

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de junio de 2020.