

Kimatinib

Imatinib mesilato

Comprimidos recubiertos 100 y 400 mg



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Kimatinib (imatinib), es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa Bcr-Abl tanto *in vitro* como *in vivo*. El imatinib inhibe selectivamente la proliferación celular e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células leucémicas de la LMC cromosoma Philadelphia positivo y en la leucemia linfoblástica aguda.

Kimatinib inhibe también el receptor de tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R) y el factor de células tallo (CTC), c-kit, inhibiendo todos los eventos celulares en los que ambos son mediadores. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales estromales gastrointestinales.

Kimatinib se absorbe muy bien por vía oral (98%), los alimentos ricos en grasas, disminuyen mínimamente su nivel de absorción. Se metaboliza a nivel hepático a piperacilina N desmetilada, la cual posee propiedades terapéuticas similares a las del imatinib. Las vías de eliminación son fundamentalmente la fecal (68%) y la renal (13%).

Las características farmacocinéticas de la droga hacen innecesario el ajuste posológico en pacientes ancianos y/o en aquellos con aumento de peso.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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 quinasas 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 quinasas. A pesar de esta conformación activa similar en las distintas quinasas, en el estado inactivo se observan diferencias que hacen a la selectividad que presenta el imatinib en la unión a la tirosina quinasa Abl.

La activación de la quinasa Abl depende de la fosforilación de un residuo de tirosina en la posición 393 a partir de un grupo y-fosfato cedido por el ATP.

El imatinib es un inhibidor competitivo de la unión del ATP, con una Ki 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 produce una serie de cambios estructurales en la molécula que estabilizan esta unión.

El imatinib es también un potente inhibidor de dos tirosina quinasas 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 gastrointestinales.

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 CI50 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 quinasas de tirosina y serina/treonina es aproximadamente 100 veces mayor, lo que confirma un elevado nivel de selectividad para el imatinib.

Farmacocinética

El mesilato de imatinib posee un peso molecular de 589.7 g/mol y su fórmula molecular es C29H31N7O4·CH4SO3. Es un derivado de la fenilaminopirimidina.

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 (t1/2) 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 (Cmax) de 5.4 µM y un valle de 1.43 µM. Estas concentraciones plasmáticas son varias veces superiores a la CI50 de inhibición de la actividad de tirosina quinasa Bcr-Abl en estudios con células intactas.

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.

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.

Efectos farmacológicos

Estudios con imatinib en células intactas, tanto las creadas para expresar Bcr-Abl como las derivadas de pacientes con LMC Ph+ en crisis blástica, muestran una inhibición de la fosforilación de tirosina por Bcr-Abl. Se observa una inhibición del crecimiento celular y un aumento de la apoptosis.

El rango de concentraciones activas es de 0.25 a 0.5 µM que es 10 veces mayor que la efectiva en estudios *in vitro* con proteínas aisladas, por lo que se plantea que podrían estar en juego mecanismos de extrusión celular del imatinib así como fenómenos regulatorios que puedan alterar la unión del fármaco a su sitio de acción.

Cabe señalar que las concentraciones activas a nivel celular son siempre inferiores a las alcanzadas durante la administración del fármaco en condiciones clínicas habituales.

Por otro lado, líneas celulares Bcr-Abl negativas toleran altas concentraciones de hasta 10 µM sin observarse alteraciones en el crecimiento celular.

Estudios en células progenitoras hematopoyéticas muestran una disminución de la formación de colonias mieloides y eritroides con células obtenidas de pacientes con LMC respecto a las obtenidas de sujetos normales.

Estudios en modelos animales (ratones) con administración de células tumorales muestran que el imatinib:

- inhibe específicamente el crecimiento de tumores de células que expresan Bcr-Abl
- que la magnitud de la respuesta posee una relación directa con la dosis
- que es necesaria la inhibición continua de la tirosina quinasa Bcr-Abl para obtener los máximos efectos.

Los ensayos clínicos de fase I en pacientes con LMC en fase crónica, resistentes o con mala tolerancia al α-interferón, mostraron respuesta hematológica con dosis de 85 mg/día de imatinib que fue completa en el 98% de los pacientes que recibieron dosis de 300 mg/día. El 31% de los pacientes mostraron una respuesta citogenética mayor y en el 13% fue una respuesta citogenética completa.

En pacientes con LMC en crisis blástica o con leucemia linfoblástica aguda Ph+ se observó una respuesta hematológica con dosis de 300 mg/día de imatinib en un 55% de pacientes con fenotipo mielóide y 70% de pacientes con fenotipo linfóide. El 20% de los pacientes obtuvo una respuesta hematológica mayor y el 8% una respuesta citogenética completa.

Las recaídas fueron de un 4% de los pacientes con LMC en fase crónica a los 265 días de seguimiento; y de un 50% de los pacientes con LMC en crisis blástica y 95% de los pacientes con patología linfóide en un plazo de seguimiento de 193 días.

Ensayos clínicos de fase II en pacientes con LMC en crisis blástica obtuvieron similares resultados a los ensayos de fase I. En pacientes con LMC en fase acelerada se observó una supervivencia en el primer año del 74% (aproximadamente el doble que para otros tratamientos) y una respuesta citogenética completa en el 17%. Las dosis administradas de imatinib fueron de 400 o 600 mg/día. Pacientes con LMC en fase crónica, refractarios o intolerantes al tratamiento con α-interferón, mostraron una respuesta hematológica completa en un 95% de los casos y una sobrelvida sin progresión de la enfermedad de 85% a los 18 meses. La respuesta citogenética completa se obtuvo en el 41% y la respuesta citogenética mayor se obtuvo en el 60% de los pacientes.

Ensayos clínicos de fase III comparando la administración de imatinib vs. la asociación de α-interferón + citarabina en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada, mostraron resultados significativos a favor del imatinib en la remisión hematológica completa, la remisión citogenética mayor y la remisión citogenética completa. También se observó a los 18 meses una disminución en la velocidad de progresión hacia la fase acelerada o la crisis blástica.

En pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo, el 90% presenta mutaciones del gen c-Kit responsables de la activación de la tirosina quinasa respectiva, enzima pasible de ser inhibida con la administración de imatinib en las dosis habituales.

El análisis de datos de estudios de la administración de imatinib a pacientes con tumores irresecables en dosis de 400 a 800 mg/día, muestra un 67% de pacientes con una respuesta positiva, un 17% con una estabilización y un 10% donde el tumor progresa con independencia del tratamiento instituido. El 83% de los pacientes permanecían vivos a los 21 meses de seguimiento.

La mitad de los pacientes con tumores avanzados muestra una reducción de la masa tumoral de un 50% o más, no siendo posible prever qué pacientes responderán adecuadamente o no.

Si bien estos datos son alentadores, la experiencia recogida muestra que finalmente el tumor se vuelve resistente al fármaco y el paciente fallece por causa de esta patología; por lo que la resección quirúrgica previa o posterior al tratamiento con imatinib continuaría siendo la pauta a seguir pese a las complicaciones derivadas.

Fenómenos de Resistencia

Se ha descrito el desarrollo de resistencia al imatinib en pacientes con LMC Ph+ que inicialmente responden al tratamiento y que posteriormente reactivan la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

Estudios *in vitro* con líneas celulares en medios ricos en imatinib, muestran el desarrollo de resistencia al fármaco dependiente de un aumento de la expresión del ARNm Bcr-ABL y de la proteína resultante, debido a mecanismos de amplificación génica o aumento de la transcripción. También se han constatado mecanismos de expresión génica tendientes a aumentar el flujo del fármaco desde el medio intracelular al extracelular, entre otros posibles mecanismos participantes.

En seres humanos se ha descrito la mutación del sitio activo de la tirosina quinasa Abl tanto en el sitio primario de unión del imatinib, como en sitios cercanos que estabilizan la unión del fármaco, resultando en un aumento de la CI₅₀ del fármaco.

Estas modificaciones en la CI₅₀ no siempre son de la misma magnitud, por lo que pueden observarse respuestas favorables en algunos pacientes con el aumento de la dosis administrada.

Cabe señalar que la resistencia al imatinib puede no ser una característica adquirida, sino el resultado del efecto de una presión de selección sobre un conjunto de células con sensibilidad diferencial al fármaco, dado que se han descrito células resistentes, previo al inicio del tratamiento.

Otro mecanismo identificado en pacientes, es la sobreexpresión Bcr-Abl debido a mecanismos de amplificación o de aumento de la transcripción.

En pacientes con tumores del estroma gastrointestinales tratados con imatinib también se han comunicado situaciones de resistencia. De los posibles mecanismos en juego mencionamos algunos que se han constatado en pacientes con resistencia de instalación tardía al tratamiento:

- mutaciones en c-KIT
- fenómenos de amplificación génica con sobreexpresión de la proteína c-kit
- activación de una quinasa alternativa

Tampoco puede descartarse un aumento del flujo de imatinib desde el medio intracelular al medio extracelular y de fenómenos de tolerancia farmacocinética que también se plantean para pacientes con leucemia mielóide crónica.

INDICACIONES

Kimatinib está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico reciente de cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), Leucemia Mielóide Crónica (LMC), para quienes el trasplante de médula ósea no sea considerado como tratamiento de primera línea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC y Ph+ en fase crónica luego del fracaso del tratamiento con interferón alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SIE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFRα.

No se ha determinado el efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea.

Kimatinib también está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (ASM) sin la mutación de c-Kit (D816V) o con c-Kit en estado mutacional desconocido.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con riesgo significativo de recaída luego de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recurrencia no deben recibir tratamiento adyuvante.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable.
- Adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Kimatinib se administra por vía oral en una o dos tomas diarias.

Puede administrarse con las comidas, de preferencia la mayor colación del día y con un gran vaso de agua, con el fin de disminuir la frecuencia e intensidad de reacciones adversas del tracto digestivo.

Posología para LMC en adultos

La dosis recomendada de **Kimatinib** para pacientes con LMC en fase crónica es de 400 mg/día.

La LMC en fase crónica se define cuando se cumplen los siguientes criterios: blastos <15% en la sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x10⁹/L.

La dosis recomendada de **Kimatinib** para pacientes en fase acelerada es de 600 mg/día.

La fase acelerada está definida por la presencia de blastos ≥15% pero <30%, en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥30% en sangre o médula ósea (siempre que los blastos <30%), basófilos en sangre periférica ≥20%, plaquetas <100 x10⁹/L.

La dosis recomendada de **Kimatinib** para pacientes en crisis blástica es de 600 mg/día.

La crisis blástica está definida como blastos ≥30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular distinta a la hepatoesplenomegalia.

Los aumentos de la dosis de 400mg a 600mg o 800mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600mg hasta un máximo de 800mg (administrados en dosis de 400mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Disnea, epistaxis, tos.
Poco frecuentes:	Berrame pleural ¹ , dolor faringolaríngeo, faringitis.
Raras:	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náusea, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ¹ .
Frecuentes:	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis.
Poco frecuentes:	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ¹ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, distagia, pancreatitis.
Raras:	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.
Desórdenes hepato biliares	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas elevadas.
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia.
Raras:	Falla hepática ¹ , necrosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbital, dermatitis/eccema/rash.
Frecuentes:	Prurito, edema facial, piel seca, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.
Poco frecuentes:	Rash pustular, confusión, exceso de sudoración, urticaria, equimosis, tendencia aumentada a producir hematomas, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliulitis, ptequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas.
Raras:	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos musculares y calambres, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo ¹ .
Frecuentes:	Inflamación de las articulaciones.
Poco frecuentes:	Rigidez de articulaciones y músculos.
Raras:	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía.
Desórdenes renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, frecuencia urinaria aumentada.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento de tamaño de mamas, edema de escroto.
Raras:	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste ovárico hemorrágico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Retención de líquidos y edema, fatiga.
Frecuentes:	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez.
Poco frecuentes:	Dolor en el pecho, malestar.
Investigaciones	
Muy frecuentes:	Aumento de peso.
Frecuentes:	Pérdida de peso.
Poco frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogena sérica, elevación de la fosfatasa alcalina sérica.
Raras:	Elevación de la amilasa sérica.

- 1 Se ha reportado neumonía más frecuentemente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
- 2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA (fase acelerada) y LMC-CB (crisis blástica)).
- 5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuentemente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-FA (fase acelerada) y LMC-CB (crisis blástica)) que en pacientes con LMC crónica.
- 6-7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentemente observados en pacientes con GIST.
- 8 Se han reportado algunos casos fatales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática
- 9 El dolor musculoesquelético y sus eventos relacionados fueron mas frecuentemente observados en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

Los siguientes tipos de reacciones han sido reportadas mayormente debido a la experiencia post-comercialización con imatinib. Esto incluye: reportes espontáneos, eventos adversos serios de estudios en proceso, programas de acceso expandido, estudios clínicos farmacológicos y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas. Como estas reacciones son reportadas de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar fehacientemente su frecuencia o establecer una relación causal con respecto a la exposición a imatinib.

Tabla 2: Reacciones adversas de reportes post-comercialización

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuencia no conocida:	Hemorragia del tumor/necrosis tumoral
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida:	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida:	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Frecuencia no conocida:	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida:	Trombosis/embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuencia no conocida:	Obstrucción intestinal/íleo, perforación gastrointestinal, diverticulitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida:	Síndrome de eritrodiesialesia palmo-plantar
Frecuencia no conocida:	Queiratosi liquenoides, liquen plano
Frecuencia no conocida:	Necrosis tóxica epidérmica
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos	
Frecuencia no conocida:	Necrosis avascular/necrosis de cadera
Frecuencia no conocida:	Retraso en el crecimiento en niños

- 1 Se han reportado casos fatales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia severa, y otras condiciones concomitantes serias.

ANORMALIDADES EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥750mg (estudio fase I). De cualquier manera, la ocurrencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad. La frecuencia de neutropenias grado 3 o 4 (RAN < 1.0 x 10⁹/L) y de trombocitopenias (conteo de plaquetas < 50 x 10⁹/L), siendo entre 4 y 6 veces mayores en crisis blástica y fase acelerada (59–64% y 44–63%, para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparadas con pacientes recientemente diagnosticados de leucemia en fase crónica (16.7% neutropenia y 8.9% trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN < 0.5 x 10⁹/L) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x 10⁹/L) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La duración media de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos usualmente varió entre 2 y 3 semanas, y entre 3 y 4 semanas, respectivamente. Estos eventos usualmente pueden ser manejados con una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros pueden llevar a tener que discontinuar el tratamiento de manera permanente. En pacientes pediátricos con LMC la toxicidad más frecuente observada está relacionada con citopenias grado 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones adversas generalmente ocurren dentro de los primeros meses de tratamiento.

En un estudio con pacientes con GIST metastásico y/o no resecable, se reportaron anemias grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, y puede haber estado relacionada con sangrados gastrointestinales o intra-tumorales en al menos algunos de estos pacientes. Se observó neutropenia grado 3 y 4 en 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia grado 3 en 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia grado 4. Los descensos en los valores de leucocitos y neutrófilos ocurrieron principalmente luego de las primeras seis semanas de tratamiento, luego de esto los valores se mantuvieron relativamente estables.

Bioquímica

Se ha observado un aumento severo de las transaminasas (<5% o bilirrubina (<1%) en pacientes con LMC y usualmente fue manejado con reducción de dosis o interrupción (la duración media de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST, se observaron 6,8% de aumento de ALT (alanina aminotransferasa) de grado 3 o 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 o 4. El aumento de niveles de bilirrubina fue menor al 3%. Han habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y falla hepática; en alguno de ellos el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con altas dosis de paracetamol.

SOBREDOSIS

Se han reportado pocos casos de sobredosis en pacientes que inadveridamente ingirieron dosis mayores a las indicadas. En todos los casos los síntomas observados se resolvieron luego de discontinuar el tratamiento.

En caso de sobredosis, el paciente deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

En caso de intoxicación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse al Hospital de Clínicas CIAT Piso 7. Tel: 1722

FÓRMULA Y PRESENTACIÓN

Kimatinib 100, se presenta en envases con 120 Comprimidos recubiertos conteniendo 100 mg de imatinib (como imatinib mesilato) por comprimido.

Kimatinib 400, se presenta en envases con 30 Comprimidos recubiertos conteniendo 400 mg de imatinib (como imatinib mesilato) por comprimido.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C.

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escribanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de su país.

Fabricado por **Iclos Uruguay S.A.**

Bulevar Artigas 3896

Montevideo – Uruguay

Tel: 2 209 09 09

Fax: 2 209 89 83



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 LMC en pacientes pediátricos

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m²).

La dosis recomendada es de 340 mg/m² al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, dividir la dosis en dos administraciones.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m² diarios a 570 mg/m² diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en caso de no conseguir respuesta hematológica satisfactoria luego de 3 meses de tratamiento, ausencia de respuesta citogenética tras 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente, teniendo en cuenta el posible aumento de las reacciones adversas.

Posología para LLA Ph+

La dosis recomendada de imatinib para pacientes con LLA Ph+ es de 600 mg/día.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con **Imatinib** a 600 mg/día es segura, eficaz y puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para SMD/SMP

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

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de imatinib es de 100 mg/día para pacientes con SHE/LEC.

Esta dosis puede aumentarse a 400 mg si se considera que la respuesta al tratamiento es insuficiente, teniendo en cuenta las reacciones adversas.

Posología para GIST

La dosis recomendada de imatinib para pacientes con GIST maligno no reseccable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Posología para ASM

La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg/día para pacientes adultos con ASM sin el c-Kit mutación D816V.

Si el estado mutacional del c-Kit no es conocido o no está disponible, el tratamiento con 400mg/día de imatinib puede considerarse para pacientes con ASM que no responden satisfactoriamente a otros tratamientos.

Para los pacientes con ASM asociados con eosinofilia, (una enfermedad hematológica clonal relacionada con la quinas de fusión FIP1L1-PDGFRc), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes puede ser considerada en la ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Posología para DFSP

La dosis recomendada de imatinib para pacientes con DFSP es de 800 mg/día.

Las características farmacocinéticas de la droga hacen innecesario el ajuste posológico en pacientes anciano y/o en aquellos con aumento de peso.

Ajuste de dosis en caso de reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si una reacción adversa no hematológica sería surge con el uso de imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse apropiadamente dependiendo de la gravedad inicial del evento.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal, o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el límite superior normal, imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a <1,5 x el límite superior normal y los niveles de transaminasas a < 2,5 x el límite superior normal. El tratamiento con imatinib puede entonces continuar con una dosis diaria reducida. En los adultos, la dosis debe ser reducida de 600 a 400 mg o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

En caso de neutropenia severa y trombocitopenia se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según se indica en la siguiente tabla

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

Pacientes con SHE/LEC (dosis inicial de 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	1. Suspender imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /L. <p>2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</p>
Pacientes con LMC en fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	1. Suspender imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /L. <p>2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</p> <p>3. En caso de descenso del RAN <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/L, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a dosis reducida de 300 mg.</p>
Pacientes pediátricos con LMC en fase crónica (dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	1. Suspender imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /L. <p>2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</p> <p>3. En caso de descenso del RAN <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/L, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a dosis reducida de 260 mg/ m².</p>
Pacientes con LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLPh+ (a dosis inicial de 600 mg)	aRAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas 10 x 10 ⁹ /L	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). <p>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de imatinib a 400 mg.</p> <p>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg.</p> <p>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, suspender el imatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y las plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.</p>
Pacientes pediátricos con LMC en fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial de 340 mg/m ²)	aRAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas 10 x 10 ⁹ /L	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). <p>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de imatinib a 260 mg/ m².</p> <p>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m².</p> <p>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, suspender el imatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y las plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m².</p>
Pacientes con DFSP (a dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	1. Suspender imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /L. <p>2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg.</p> <p>3. En caso de descenso del RAN <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/L, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib a dosis reducida de 400 mg.</p>
RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos. (a): que ocurre después de al menos 1 mes de tratamiento.		

Insuficiencia Hepática:

El imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada.

Clasificación de disfunción hepática:

Disfunción Hepática	Pruebas de Función Hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSNi <p>AST-> LSNi (puede ser normal o < LSNi si la bilirrubina total es > LSNi)</p>
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5 - 3,0 LSNi <p>AST: ninguna</p>
Severa	Bilirrubina total: > 3 – 10 LSNi <p>AST: ninguna</p>
LSNi: Limite Superior Normal para la Institución. AST: Aspartato aminotransferasa	

Insuficiencia Renal:

Los pacientes con insuficiencia renal o en diálisis deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg al día como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes, se recomienda tener especial precaución. La dosis puede reducirse si no se tolera, y si se tolera, se puede aumentar la dosis por falta de eficacia.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al imatinib o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Kimatinib debe administrarse con alimentos y abundante agua a fin de disminuir el riesgo de molestias a nivel gastrointestinal.

Se debe evitar la asociación con medicamentos que contengan paracetamol.

Cuando imatinib se administra conjuntamente con otros medicamentos, existe un potencial de interacciones medicamentosas. Se debe tener cuidado al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos, sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina, pimozida tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fenilantol, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quindina), o con warfarina y otros derivados de la cumarina.

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen la CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib se debe evitar.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han reportado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados en tratamiento de sustitución con levotiroxina. Se deben monitorizar los niveles de la hormona TSH en estos pacientes.

Hepatotoxicidad

El metabolismo del imatinib es principalmente hepático, y sólo el 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o severa), los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas deberían ser cuidadosamente monitorizados. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con tumores gastrointestinales malignos del estroma (GIST) pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a insuficiencia hepática.

Casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática, se han observado con el uso de imatinib. Se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves cuando se combina imatinib con dosis altas de quimioterapia. Por lo tanto, la función hepática debe ser monitoreada cuidadosamente cuando se combine el uso de imatinib con regímenes de quimioterapia.

Retención de líquidos

Se han reportado en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en tratamiento con imatinib, ocurrencias de retención severa de líquidos (derrame pleural, edema de pulmón, ascitis, edema superficial). Por lo tanto, es muy recomendable que se controle el peso de los pacientes en forma regular. Una inesperada ganancia de peso debe ser cuidadosamente investigada y si es necesario debe llevarse a cabo tratamiento médico.

En los ensayos clínicos, se produjo un aumento de la incidencia de estos eventos en pacientes de edad avanzada y aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

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

Cualquier paciente con signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca o renal deben ser evaluados y tratados.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico con infiltración oculta de las células (HES) madre de embriones humanos dentro del miocardio, casos aislados de shock cardiogénico / disfunción ventricular izquierda se han asociado con la degranulación de HES en el inicio del tratamiento con imatinib. Si informo que dicha reacción puede ser reversible con la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal del imatinib. Debido a lo infrecuente que han sido las notificaciones de los eventos adversos cardíacos asociados al uso de imatinib, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio del tratamiento con imatinib en esta población.

Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con los altos niveles de eosinófilos. Por lo tanto, antes de la administración de imatinib, se debe realizar una evaluación por un cardiólogo, un ecocardiograma y una determinación de troponina sérica en pacientes con HES/ICL, y en pacientes con MDS/MPD asociados con altos niveles de eosinófilos. Si alguno no es normal, se debe considerar en el inicio de la terapia realizar un seguimiento por un cardiólogo y el uso profiláctico de corticoides sistémicos (1–2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

Durante estudios clínicos fueron reportadas tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales en pacientes con GIST no reseccable y/o metastásico. En base a los datos disponibles, (por ejemplo, el tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) no se han identificado factores de predisposición para que los pacientes con GIST tengan un mayor riesgo de 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, en todos los pacientes se deben seguir prácticas y procedimientos para el seguimiento y tratamiento de la hemorragia.

El síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible aparición de síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda antes de la iniciación del tratamiento con imatinib la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles altos de ácido úrico.

Las pruebas de laboratorio

Deben realizarse regularmente hemogramas completos durante el tratamiento con imatinib. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias es probable que esté relacionada con la etapa de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuente en los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con los pacientes con LMC en fase crónica. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis puede reducirse.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben imatinib.

En pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser más alta que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de unión a glicoproteína α₂ ácido (AGP). Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir la dosis mínima de inicio. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser tratados con precaución y la dosis puede reducirse si no se tolera bien.

Población Pediátrica

Se han reportado casos de retraso en el crecimiento de niños y pre-adolescentes que reciben imatinib. Se desconocen los efectos sobre el crecimiento en los niños en los tratamientos a largo plazo con imatinib.

Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de cerca del crecimiento de los niños en tratamiento con imatinib.

INTERACCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450: CYP3A4 (por ejemplo, inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, antifúngicos azoles como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciertos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.

Hubo un aumento significativo de la exposición a imatinib (la C_{máx} media y el AUC de imatinib aumentaron en 26% y 40%, respectivamente) cuando se co-administra con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4) en individuos sanos.

Se debe tener precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia CYP3A4

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o Hypericum perforatum, (también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico.

El tratamiento previo de dosis múltiples de rifampicina 600 mg seguida de una dosis única de 400 mg de imatinib dio lugar a disminución de la C_{máx} y el AUC (0 - ∞) de 54% y 74%, de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina.

Se observaron resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib y que recibían concomitantemente medicamentos antiépilépticos inducidos enzimáticos tales como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con los pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiépilépticos inductores enzimáticos.

Se debe evitar el uso concomitante de imatinib con rifampicina u otros inductores potentes de CYP3A4.

Principios activos que pueden haber alterado sus concentraciones plasmáticas debido al uso concomitante de imatinib:

Imatinib aumenta la C_{máx} media y el AUC de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica una inhibición de la CYP3A4 por imatinib. Por lo tanto, se recomienda administrar el imatinib con especial precaución cuando se coadministre con sustratos de CYP3A4 de un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fenantilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quindina). *Imatinib* puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo triazolobenzodiazepinas, dihidropiridina antagonistas del calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.)

Los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparinas de bajo peso molecular o estándar en lugar de derivados de la cumarina tales como la warfarina, debido al conocido riesgo de sangrado con el uso conjunto de imatinib (por ejemplo, hemorragia).

El imatinib in vitro a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4; inhibe la isoenzima del citocromo P450 con actividad CYP2D6. Una dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día tiene un efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con metoprolol la C_{máx} y el AUC están aumentados en aproximadamente un 23% (90% IC [1.16 a 1.30]). Los ajustes de dosis no parecen ser necesarios cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda administrar con precaución con sustratos del CYP2D6 que presentan un estrecho margen terapéutico como metoprolol. Para los pacientes tratados con metoprolol debe considerarse mantener un monitoreo clínico.

In vitro, el imatinib inhibe la 0-glucuronidación del paracetamol con un valor de Ki de 58,5 micromoles/L. Esta inhibición no se ha observado in vivo después de la coadministración de imatinib 400 mg y de paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y de paracetamol.

Por lo tanto, debe tenerse especial precaución al utilizar dosis altas de imatinib y de paracetamol en forma concomitante.

En los pacientes con tiroideotomía que reciben levotiroxina, la exposición plasmática de levotiroxina puede disminuir cuando se coadministra con imatinib.

A pesar de que el mecanismo de la interacción observada es actualmente desconocido, se recomienda tener especial precaución cuando se administran conjuntamente.

Existe experiencia clínica sobre la interacción conjunta de imatinib con quimioterapia en los pacientes con LLA Ph. Sin embargo, las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y los regímenes de quimioterapia no están bien caracterizados. Los eventos adversos del imatinib como la hepatotoxicidad, la mielosupresión, entre otros pueden verse aumentados, se ha reportado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con un aumento de la hepatotoxicidad. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se coadministre con imatinib.

Carcinógenes, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas in vitro (test de Ames), en un ensayo de células de mamífero in vitro (linfoma de ratón) y en una prueba in vivo de micronúcleo de rata.

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero in vitro (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

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

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo para el feto. Imatinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si imatinib se excreta en la leche materna. En animales, imatinib y lo sus metabolitos se excretaron de forma extensa en la leche. Por lo tanto, las mujeres que están tomando imatinib no deben amamantar a sus hijos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios específicos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria, sin embargo, durante el tratamiento con imatinib, algunos pacientes pueden experimentar mareos y visión borrosa. Debe recomendarse extremar los cuidados en caso de conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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 co-administración 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 reseccable, 7 (5%) de los pacientes experimentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 4: sangrado gastrointestinal (3 pacientes), sangrado intra-tumoral (3 pacientes) o ambos (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal puede haber sido la causa de los sangrados gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser serias y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más comúnmente reportadas (≥ 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 descriptos 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 efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y ganancia de peso rápida con o sin edema superficial pueden ser colectivamente descriptas 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 cardíaca 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥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.

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Herpes zoster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía ^a , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio alto, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis.
Raras:	Infección fúngica.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras:	Síndrome de lisis tumoral.
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia.
Frecuentes:	Panцитopenia, neutropenia febril.
Poco frecuentes:	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía.
Raras:	Anemia hemolítica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia.
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, aumento del apéltio, hipofosfatemia, disminución del apéltio, deshidratación, gota, hiponatremia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.
Raras:	Hipercalcemia, hipomagnesemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio.
Poco frecuentes:	Depresión, disminución de la libido, ansiedad.
Raras:	Confusión.
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea ^a .
Frecuentes:	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia.
Poco frecuentes:	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, clátrica, síndrome de piernas inquietas, temblores, hemorragia cerebral.
Raras:	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Edema de párp