

## **NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO**

Redistra Cápsulas (Imatinib)

## **GRUPO FARMACOTERAPEUTICO**

Inhibidores de la protein tirosin quinasa

## **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 100 mg de imatinib (como mesilato)

Excipientes: Crospovidona, estearil fumarato de sodio, gelatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio, óxido de hierro, rojo, óxido de hierro, amarillo, goma laca, propilenglicol.

Cada cápsula contiene 400 mg de imatinib (como mesilato)

Excipientes: Crospovidona, estearil fumarato de sodio, gelatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio, óxido de hierro, negro, óxido de hierro, rojo, óxido de hierro, amarillo, goma laca, propilenglicol.

## **FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas

## **PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

### **Indicaciones**

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón alfa.
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfocítica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-KIT o con estado mutacional desconocido de c-KIT. - Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico asociados a KIT (CD117), es decir, con TEGI KIT+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI KIT+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico.

## **DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:**

### Posología

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos hematológicos malignos y sarcomas malignos, según el caso.

#### *Posología para LMC en pacientes adultos*

La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg al día para los pacientes adultos con leucemia mielógena en fase crónica y de 500 mg al día para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas graves ni una neutrocitopenia o una trombocitopenia importantes no asociadas con la leucemia. Se puede aumentar la dosis de 400 a 500 u 800 mg en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 500 a 800 mg diarios como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), remisión hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento. Ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento. o pérdida de la remisión hemática o citogenética conseguida anteriormente.

Con respecto al uso en niños. véase el apartado Uso en Poblaciones Especiales.

#### *Posología para LLA Ph+*

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Los hematólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad deben supervisar el tratamiento durante todas las fases.

#### *Posología para SMD/TMP*

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos con SMD/ TMP (Síndromes mielodisplásicos-Trastornos mieloproliferativos) es de 400 mg/día.

#### *Posología en la MS*

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg al día en pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-Kit o con estado mutacional desconocido, o en pacientes que no han conseguido una remisión satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (enfermedad hemática clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ ), se recomienda una dosis inicial de 100 mg al día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis a 400 mg en estos pacientes.

#### *Posología para SHE/LEC*

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ . se recomienda una dosis inicial de 100 mg al día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento mientras no existan reacciones adversas. Cabe la posibilidad de aumentar la dosis a 400 mg en estos pacientes.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**

**Ficha Técnica**

La dosis recomendada de Imatinib para los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos es de 400 mg/día.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 mg a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg al día para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la extirpación de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Imatinib.

*Posología para DFSP*

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con DFSP (dermatofibrosarcoma protuberans) es de 800 mg/día.

*Ajuste de dosis para las reacciones adversas*

*Reacciones adversas no hematológicas*

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento debe ser interrumpido hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 x el límite superior de los valores normales (IULN) o en las transaminasas hepáticas > 5 x IULN, imatinib debe interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 x IULN y los niveles de transaminasas a < 2,5 x IULN. El tratamiento con imatinib puede entonces continuarse a una dosis diaria reducida. En adultos la dosis debe reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños y adolescentes de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

*Reacciones adversas hematológicas*

Se recomienda la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia graves tal y como se indica en la siguiente tabla.

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Imatinib hasta RAN ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).
SMD/SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Imatinib hasta RAN ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave). 3. En el caso de recurrencia de RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 300 mg.

LMC pediátrica fase crónica (a dosis de 340 mg/m <sup>2</sup> )	RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir Imatinib hasta RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).</li> <li>3. En caso de recurrencia de RAN &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
LMC en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	aANC<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg.</li> <li>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg.</li> <li>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥20 x 10<sup>9</sup>/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.</li> </ol>
LMC pediátrica en fase acelerada y en crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m <sup>2</sup> )	aRAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /L.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de Imatinib a 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir imatinib hasta RAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg.</li> <li>3. En el caso de recurrencia de RAN &lt; 1,0x 10<sup>9</sup>/L y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.</li> </ol>

RAN: recuento absoluto de neutrófilos. a) Se produce después de al menos 1 mes de tratamiento.

#### Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad o en menores de 1 año de edad con LLA Ph+. La experiencia en niños y adolescentes con LLA Ph+ es limitada y la experiencia en niños y adolescentes con SMD/SMP, DFSP, y SHE/LEC es muy limitada.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**

**Ficha Técnica**

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m<sup>2</sup> un total de 600 mg al día). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria.

Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Imatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con SMD/SMP, DFSP y SHE/LEC en los ensayos clínicos. Los datos publicados actualmente disponibles se resumen en la pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática: Imatinib se metaboliza principalmente a través del hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso de que no sea bien tolerada.

Clasificación de la alteración hepática:

Alteración hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 ULN AST: > ULN (puede ser normal o <ULN si la bilirrubina total es > ULN)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5 – 3,0 ULN AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: > 3 – 10 ULN AST: ninguna

ULN = límite superior de los valores normales. AST = aspartato aminotransferasa.

Insuficiencia renal: Los pacientes con alteración renal o en diálisis deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. Si no se tolera la dosis puede reducirse. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

Personas mayores: No se ha estudiado específicamente la farmacocinética de Imatinib en personas mayores. En ensayos clínicos en pacientes adultos, que incluyeron más de un 20% de pacientes de 65 años o mayores, no se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en las personas mayores.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:**

**Forma de administración**

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Deben administrarse una vez al día dosis de 400 mg o 600 mg, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Cuando se coadministra imatinib con otros medicamentos, existe la posibilidad de interacciones entre medicamentos. Se debe tener precaución cuando se toma imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos, sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico

(p.ej. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. 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, debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib.

#### Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deben controlarse estrechamente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

#### Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático con imatinib, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse cuidadosamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia también conocidos por estar asociados con alteración hepática.

#### Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención intensa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib. Por consiguiente es altamente recomendable pesar a los pacientes con regularidad. Debe estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario deben tomarse medidas terapéuticas y de apoyo adecuadas. En ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

#### Pacientes con enfermedad cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas coherentes con insuficiencia cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) con infiltración oculta de células SHE dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células SHE tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado acontecimientos adversos cardíacos con poca

## **Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**

### **Ficha Técnica**

---

frecuencia con imatinib, se debe considerar la evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamientos del gen PDGFR podrían estar asociados con altos niveles de eosinófilos. Por tanto, se debe considerar la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con altos niveles de eosinófilos antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento debe considerarse la realización de un seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) de una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

#### **Hemorragia gastrointestinal**

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (p. ej. tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan para los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que el aumento de la vascularización y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, deben aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con imatinib.

#### **Síndrome de lisis tumoral**

Antes de iniciar el tratamiento con imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT)

#### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

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

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

#### **Pruebas de laboratorio**

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin

embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando y fueron más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o dosis reducida.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada con regularidad en pacientes que estén recibiendo imatinib.

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glucoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser tratados con precaución. La dosis puede reducirse si no se tolera

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

#### Población pediátrica

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

## **INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS**

### *Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:*

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la  $C_{máx}$  y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando se administró conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener en cuenta precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

### *Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib:*

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina, seguidos de una dosis única de 400 mg de imatinib, dio como resultado una reducción en la  $C_{máx}$ , y AUC(0-∞) de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el

tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (EIAEDs) como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmático de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con EIAEDs. Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina u otros inductores potentes de CYP3A4 e imatinib.

*Principios activos cuya concentración plasmática puede ser alterada por imatinib*

Imatinib aumenta la C<sub>máx</sub> y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en vez de derivados cumarínicos como warfarina, debido al riesgo aumentado conocido de hemorragia en combinación con el uso de imatinib.

In vitro, imatinib inhibe la actividad del citocromo P450 isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C<sub>max</sub> y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). Los ajustes de dosis no parecen ser necesarios cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico tales como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K<sub>i</sub> de 58,5 micromol/l. Esta inhibición no se ha observado in vivo después de la administración de 400 mg imatinib y 1.000 mg de paracetamol. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se usen dosis altas de imatinib y paracetamol de forma concomitante.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra imatinib conjuntamente. Por lo tanto, se recomienda precaución. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph<sup>+</sup>, pero las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, es decir, hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa podría estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de imatinib en combinación requiere una precaución especial.

**FECUNDIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:**

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

#### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el riesgo potencial para el feto. No debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma estudiada en una única paciente, fue de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche. Considerando la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición al lactante a dosis bajas de imatinib, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

#### Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras. No se han realizado estudios en pacientes tratados con Imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deberán consultar con su médico.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS**

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.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener numerosos trastornos que originen confusión que puede hacer difícil la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión, y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, 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 aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas adecuadas de apoyo. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida y varios pacientes en crisis blástica

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Ficha Técnica**

murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal.

**Reacciones adversas**

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado, clasificadas por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de 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 siguiente Tabla.

<b>Tabla resumen de reacciones adversas Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Raras:</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/ necrosis tumoral*
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes :</i>	Hipotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia

\* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia postcomercialización con imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

1 La neumonía se notificó de forma más frecuente 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 cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca 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 y LMC-CB).

5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.

6+7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.

8 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

9 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

10 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal

#### Anomalías en las pruebas de laboratorio

##### Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, especialmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas  $\geq 750$  mg (ensayo en fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenias (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59–64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 10 \times 10^9/l$ ) de grado 4 en el 3,6% y  $< 1\%$  respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos normalmente fue de 2 a 3 semanas, y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos normalmente pueden ser tratados con bien una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC las toxicidades observadas con más frecuencia fueron citopenias de grado 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstas generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el ensayo en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, y pueden haber estado relacionadas con hemorragia gastrointestinal o intratumoral en al menos alguno de estos pacientes. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. Los descensos de los recuentos de los leucocitos y neutrófilos tuvieron lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

### Bioquímica

Se observó un aumento intenso de las transaminasas (<5%) o de la bilirrubina (<1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de la dosis o interrupción (la mediana de duración 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 (ensayo B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 o 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de ellos el desenlace fue mortal, incluyendo un paciente tratado con una alta dosis de paracetamol.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en la bibliografía. En caso de sobredosis el paciente debe estar en observación y se le debe administrar el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

#### Población adulta

- 1.200 a 1.600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.
- 1.800 a 3.200 mg (hasta 3.200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal.
- 6.400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas.
- 8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

#### Población pediátrica

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a observación y recibir el tratamiento de apoyo apropiado.

### **INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:**

#### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina quinasa, código ATC: L01XE01

#### Mecanismo de acción

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para

el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los acontecimientos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

#### Efectos farmacodinámicos

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo así como en las células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

El compuesto muestra *in vivo* actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR, e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la actividad quinasa del Abl.

#### Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

#### Farmacocinética de imatinib

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para imatinib es del 98%. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las AUC de los niveles plasmáticos de imatinib después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en  $C_{\max}$  y prolongación de  $t_{\max}$  de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) comparado con condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del fármaco.

#### Distribución

En base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácido-glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

#### Biotransformación

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto inicial. La AUC plasmática para el metabolito fue de sólo el 16% de la AUC del imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es similar a la del compuesto inicial.

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante (AUC(0-48h)). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue la principal enzima P450 humana que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofén, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacin, penicilina V) sólo eritromicina (CI50 50 µM) y fluconazol (CI50 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

*In vitro* imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores  $K_i$  en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 µmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2–4 µmol/l, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los fármacos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 ( $K_i = 34,7$  µM). Este valor  $K_i$  es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

#### Eliminación

En base a la recuperación de compuesto(s) después de una dosis oral de imatinib marcado con el C14, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

#### Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el  $t_{1/2}$  fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25–1.000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5–2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día.

#### Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

#### Farmacocinética de la población

En base al análisis farmacocinético de la población en pacientes con LMC, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes >65 años). No se cree que este

cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso en el aclaramiento de imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente que pese 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de imatinib.

#### Farmacocinética en niños y adolescentes

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños y adolescentes de 260 y 340 mg/m<sup>2</sup>/día alcanzó una exposición que las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC(0-24) en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m<sup>2</sup>/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

#### Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Los pacientes con alteración de la función renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, correspondiendo a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente imatinib. El aclaramiento del fármaco libre de imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para imatinib

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

#### Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad de imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

El hígado fue un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados en las transaminasas y leves descensos en el colesterol, triglicéridos y niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática severa en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de los enzimas hepáticos, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar.

Se observó toxicidad renal con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular en monos tratados durante 2 semanas. En varios de estos animales se observaron aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina. En un estudio de 13 semanas en ratas, a dosis >6 mg/kg se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. En el tratamiento crónico con imatinib se observó un aumento de la tasa de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) a la dosis más baja de 15 mg/kg, aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg en base a la superficie corporal. En estos animales el tratamiento produjo un empeoramiento de infecciones maláricas normalmente suprimidas.

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  $\leq 20$  mg/kg. En perros, a dosis orales  $>30$  mg/kg también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis. 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  $\leq 20$  mg/kg.

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F1 no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F1 fue 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis  $\geq 100$  mg/kg, equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis  $\leq 30$  mg/kg.

No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio toxicológico del desarrollo en ratas jóvenes (día 10 a 70 posparto) respecto a los órganos diana ya conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y separación prepucial a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m<sup>2</sup>. Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m<sup>2</sup>.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a las que se administró imatinib a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día se observó una reducción de la longevidad estadísticamente significativa en machos a 60 mg/kg/día y en hembras a  $\geq 30$  mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, la glándula del prepucio y del clítoris, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, glándulas adrenales y el estómago no glandular.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Ficha Técnica**

---

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 ó 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m<sup>2</sup>/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 1,7 ó 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día ó 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m<sup>2</sup>/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

Lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores fueron el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

El principio activo Imatinib demuestra un riesgo ambiental para los organismos presentes en el sedimento.

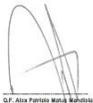
**PERIODO DE VALIDEZ**

36 meses.

**PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO**

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

  
QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola

Asesor Técnico

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA