

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MESILATO DE IMATINIB
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 10 tabletas revestidas. Estuche por un blíster de PVC/AL con 10 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD, Mumbai, india.
Fabricante, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD, Mumbai, india.
Número de Registro Sanitario:	M-14-126-L01
Fecha de Inscripción:	30 de julio de 2014
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Imatinib	400,00 mg
Lactosa monohidratada	226,12 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Imatinib tabletas se indica fundamentalmente (en adultos y en niños) para el tratamiento de:

- Leucemia mieloide crónica (LMC): La leucemia mieloide crónica es un tipo de leucemia en la cual las ciertas células blancas anormales (llamadas células mieloides) comienzan a crecer fuera de control.

Imatinib tabletas también se indica (en adultos) para el tratamiento de:

- Leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia (Ph-positiva LLA): La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en la cual ciertas células blancas anormales (conocidas como linfoblastos) empiezan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.
- Síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos (SMP/SMD): Estos son un grupo de enfermedades de la sangre en las cuales algunas células sanguíneas empiezan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un determinado subtipo de estas enfermedades.
- Síndrome hipereosinofílico (HES) y/o leucemia eosinofílica crónica (CEL): Estas son enfermedades de la sangre en las cuales algunas células sanguíneas (conocidas como

eosinófilos) empiezan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un determinado subtipo de estas enfermedades.

- Tumores del estroma gastrointestinal (TEGI): TEGI es un cáncer del estómago e intestinos. Este surge del crecimiento celular descontrolado de los tejidos que sostienen estos órganos.
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): DFSP es un cáncer del tejido debajo de la piel en el cual ciertas células comienzan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cuando Imatinib se administra conjuntamente con otros medicamentos, existe un potencial para interacciones medicamentosas. El uso concomitante de Imatinib y medicamentos que inducen CYP3A4 (ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición al Imatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, debe evitarse el uso conjunto de inductores fuertes de CYP3A4 y de Imatinib. Durante el tratamiento con Imatinib se han reportado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes sometidos a tiroidectomía con terapia de reemplazo con levotiroxina. En tales pacientes deben monitorearse estrechamente los niveles de TSH.

Embarazo: Los datos del uso de Imatinib en mujeres embarazadas son insuficientes. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y el riesgo potencial para el feto se desconoce. Imatinib no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo la paciente debe estar informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de usar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento.

Lactancia: Existe información limitada de la distribución del Imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres durante la lactancia revelaron que tanto el Imatinib como su metabolito activo se distribuyen en la leche humana. Se determinó la relación leche plasma en una sola paciente, siendo 0.5 para el Imatinib y 0.9 para el metabolito activo, sugiriendo una mayor distribución del metabolismo activo en la leche. Considerando la concentración combinada del Imatinib y del metabolito y el máximo de toma diaria de leche por los infantes, se espera que la exposición total sea baja (-10% de la dosis terapéutica). No obstante, ya que se desconocen los efectos de la exposición a una dosis baja en el infante, las mujeres que toman Imatinib no deben amamantar.

Fertilidad: En estudios no clínicos, la fertilidad de las ratas hembras y machos no se afectó. No se han realizado estudios en pacientes que reciben Imatinib y sus efectos en la fertilidad y gametogénesis. Los pacientes bajo tratamiento de Imatinib con interés sobre su fertilidad deben consultar con su médico.

Efectos indeseables:

Los efectos adversos muy comunes o comunes incluyen aumento de peso rápido, ya que Imatinib puede causar retención de agua (retención de fluidos severa); signos de infección como fiebre, escalofríos severos, dolor de garganta o úlceras bucales, ya que Imatinib puede reducir el número de células blancas sanguíneas; sangramiento inesperado y hematomas.

Posología y método de administración:

Uso en Adultos:

Para el tratamiento de LMC: Dependiendo de la condición la dosis inicial usual es 400 mg o 600 mg; 400 mg tomados como una tableta al día; 600 mg tomados como una tableta de 400 mg más 2 tabletas de 100 mg una vez al día.

Para el tratamiento de TEGl: La dosis inicial es de una tableta de 400 mg una vez al día.

Para el tratamiento de Ph-positiva LLA: La dosis inicial es de una tableta de 400 mg más 2 tabletas de 100 mg una vez al día.

Para el tratamiento de SMP/SMD: La dosis inicial es de una tableta de 400 mg una vez al día.

Para el tratamiento de THES/CEL: La dosis inicial es de 100 mg, tomados como una tableta de 100 mg una vez al día. El médico puede decidir incrementar la dosis a 400 mg, tomados como una tableta de 400 mg una vez al día, dependiendo en como el paciente responda al tratamiento.

Para el tratamiento de DFSP: La dosis inicial es de 800 mg al día (2 tabletas) tomados como una tableta en la mañana y una segunda tableta en la noche.

Uso en niños:

El médico debe evaluar la condición del niño, el peso corporal y la altura y debe decidir la dosis de Imatinib en correspondencia. El tratamiento puede administrarse al niño como una dosis una vez al día o, alternativamente, la dosis diaria puede dividirse en dos administraciones (la mitad en la mañana y la otra mitad en la noche).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Sustancias activas que pueden incrementar las concentraciones de Imatinib en plasma: Sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (ej. inhibidores de proteasa tales como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, antifúngicos azol incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciertos macrólidos tales como eritromicina, claritromicina y telitromicina) pueden disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de imatinib.. Sustancias activas que pueden tener su concentración plasmática alterada por el Imatinib: Imatinib incrementa la Cmax media y el ABC de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2- y 3.5 veces, respectivamente, indicando una inhibición de CYP3A4 por el Imatinib. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra Imatinib con sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (ej. Ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (ej. triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de canales de calcio de dihidropiridina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA, ej. estatinas, etc).

Debido al incremento de sangramiento conocido con el uso de Imatinib (ej. hemorragia) los pacientes que requieren terapia anticoagulante deben recibir heparina estándar o de bajo peso molecular en lugar de derivados de coumarina tales como warfarina.

En pacientes con tiroidectomía que reciben levotiroxina, la exposición de la levotiroxina en plasma puede disminuir cuando se coadministra Imatinib. Por lo tanto, se recomienda precaución.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Los datos del uso de Imatinib en mujeres embarazadas son insuficientes. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y el riesgo potencial para el feto se desconoce. Imatinib no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo la paciente debe estar informada

del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de usar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento.

Lactancia: Existe información limitada de la distribución del Imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres durante la lactancia revelaron que tanto el Imatinib como su metabolito activo se distribuyen en la leche humana. Se determinó la relación leche plasma en una sola paciente, siendo 0.5 para el Imatinib y 0.9 para el metabolito activo, sugiriendo una mayor distribución del metabolismo activo en la leche. Considerando la concentración combinada del Imatinib y del metabolito y el máximo de toma diaria de leche por los infantes, se espera que la exposición total sea baja (-10% de la dosis terapéutica). No obstante, ya que se desconocen los efectos de la exposición a una dosis baja en el infante, las mujeres que toman Imatinib no deben amamantar.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias: No procede

Sobredosis:

La experiencia con dosis mayores de 800 mg es limitada. Se han reportado casos aislados de sobredosis con Imatinib. En el caso de una sobredosis, debe observarse al paciente y administrar las medidas de soporte adecuadas

Propiedades farmacodinámicas:

Imatinib es una pequeña molécula que inhibe la proteína tirosina-cinasa y que inhibe potencialmente la actividad de tirosina cinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor del factor de células precursoras (SFC) codificadas por el proto-oncogene c-Kit, los receptores de dominio discoidina (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulador 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 eventos celulares mediados por la activación de estos receptores cinasas.

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

Absorción: La biodisponibilidad media absoluta del imatinib es de 98%. Existe una elevada variabilidad entre pacientes en los niveles plasmáticos del ABC del imatinib después de una dosis oral. Cuando el imatinib se administró con una comida rica en grasas, la velocidad de absorción del imatinib se vio apenas reducida (11% de reducción en la $C_{m\acute{a}x}$ y una prolongación del $t_{m\acute{a}x}$ de 1.5 horas), con una pequeña reducción del ABC (7.4%) respecto a la condición de ayuno. El efecto de la cirugía gastrointestinal previa en la absorción del fármaco no se ha investigado.

Distribución: Según los experimentos in vitro, el imatinib, en concentraciones de interés clínico, se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 95%, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-ácida y poco a las lipoproteínas.

Metabolismo: El metabolito principal en la circulación sanguínea humana es el derivado piperazínico N-desmetilado, que presenta una potencia similar al compuesto original in vitro. El ABC plasmático de este metabolito es solo 16% del ABC del imatinib. La unión del metabolito N-desmetilado de las proteínas del plasma es similar a la del compuesto precursor. Imatinib y el metabolito N-desmetilado juntos representan aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante (ABC (0-48 h)). La radioactividad circulante remanente se consiste en un número de metabolitos menores.

Eliminación: Sobre la base de la recuperación de compuestos después de la administración de una dosis oral de ^{14}C -imatinib, alrededor de 81% de la dosis se recobró en un plazo de 7 días en las heces (68% de la dosis) y en la orina (13% de la dosis). El imatinib inalterado representa el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces), siendo el resto metabolitos.

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

El uso, manipulación y desecho del producto se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2016.