

PROYECTO DE PROSPECTO

IMATINOVA IMATINIB 100 MG - IMATINIB 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de IMATINOVA contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg; lactosa 70 mg; celulosa microcristalina 127,5 mg; povidona K30 15 mg; croscarmelosa sódica 12 mg; esteraril fumarato de sodio 6 mg; polietilenglicol 0,8 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 8,05 mg, dióxido de titanio 0,48 mg, col. Óxido de hierro amarillo 1,16 mg.

Cada comprimido recubierto de IMATINOVA contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg; Celulosa microcristalina 139,40 mg, Crospovidona 112,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 10,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg, Estearato de magnesio 5,60 mg, Opadry White*29,53 mg, Col. Óxido de hierro amarillo 2,35 mg.

*Opadry White compuesto por:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 11,812 mg, Dióxido de titanio 7,3825 mg, Macrogol/PEG 5,96506 mg, Talco 4,37044 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína tirosinquinasa

Código ATC: L01XX28

INDICACIONES

IMATINOVA está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo 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 (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica .αcrónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFRα

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

Imatinova está indicado para

- el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

En pacientes adultos y pediátricos, la efectividad de Imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con GIST no resecable y/o metastásico y DFSP y en la supervivencia libre de recurrencia en adyuvancia de GIST. La experiencia con Imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada. Excepto en LMC de diagnóstico reciente en fase crónica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

El imatinib mesilato es un inhibidor de la proteíntirosinoquinasa que inhibe la Bcr-Abl tirosinoquinasa, la tirosinoquinasa constitutiva anormal creada por la anormalidad del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica (LMC). Inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas como así también las células leucémicas frescas en la leucemia mieloide crónica positiva del cromosoma Filadelfia. En ensayos de formación de colonias utilizando muestras de sangre periférica y médula ósea *ex vivo*, el imatinib muestra la inhibición de colonias bcr-abl positivas en pacientes con LMC.

In vivo, inhibe el crecimiento tumoral de las células mieloides Bcr-Abl tranfectadas de murina como así también las líneas de leucemia Bcr-Abl positivas derivadas de los pacientes con LMC en crisis blástica.

El imatinib es también un inhibidor del receptor de tirosinoquinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, en inglés), el factor de células stem (SCF, en inglés), el c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por PDGF y SCF. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células del tumor estomacal gastrointestinal (GIST, en inglés), lo que expresa una activación de la mutación c-kit.

Farmacocinética

El imatinib es bien absorbido después de la administración oral alcanzando la C_{max} dentro de las 2-4 horas post-dosis. La biodisponibilidad media absoluta es 98%. Siguiendo la administración oral en voluntarios sanos, las vidas medias de eliminación de imatinib y su metabolito activo principal, el N-desmetil derivado, son aproximadamente 18 y 40 horas, respectivamente. La media ABC de imatinib aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis, yendo de 25 mg a 1.000 mg. No hay cambio significativo en la farmacocinética de imatinib sobre la repetición de las dosis y la acumulación es de 1.5 a 2.5 veces en estado estable cuando IMATINOVA es administrada una vez por día. En concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95%.

La farmacocinética de IMATINOVA es similar en pacientes con leucemia mieloide crónica o tumor del estroma gastrointestinal.

Metabolismo y Eliminación: La CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de imatinib. Otras enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C19 juegan un rol menor en su metabolismo. El metabolito activo circulante más importante en humanos es el derivado N-piperazina desmetilado, formado predominantemente por CYP3A4. Muestra, *in vitro*, similar potencia al precursor imatinib. La ABC plasmática para este metabolito es aproximadamente 15% la de la ABC para imatinib. La ligadura plasmática a proteína del metabolito N-desmetilado CGP71588 es similar a aquel del compuesto precursor.

La eliminación es predominantemente a través de las heces, mayormente como metabolitos. Aproximadamente el 80% de la dosis fue eliminada dentro de los 7 días, principalmente en heces y una proporción menor por orina.

Se encontró imatinib sin metabolizar en el 25% de la dosis, siendo el remante metabolitos.

Si bien se observó variabilidad interpaciente en el clearance, esto no garantiza ajustes de dosis iniciales basados en el peso corporal y/o la edad pero indica la necesidad de un monitoreo a fin de evitar la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Pediatría: Tal como en los pacientes adultos, el imatinib fue rápidamente absorbido después de la administración oral en pacientes pediátricos, con una C_{max} de 2-4 horas. El aparente clearance oral fue similar a los valores en adultos, como así también la vida media. Las dosis en niños alcanzaron una ABC similar a la de la dosis de 400 y 600 mg en adultos. La comparación de $ABC_{(0-24)}$ del día de comienzo del tratamiento con la observada días después, de administrar el fármaco una vez por día, reveló una acumulación de la droga. La ABC media de imatinib no aumentó en proporción al aumento de dosis.

Insuficiencia Hepática: La exposición media a Imatinib no aumentó en pacientes con varios grados alteración hepática comparada a pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia Renal: Imatinib y sus metabolitos no fueron excretados significativamente vía riñón.

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 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con Leucemia mieloide crónica o con tumores del estroma gastrointestinal. Para dosis distintas de 400 mg y 800 mg (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible comprimidos de 100 mg. La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, con alimentos y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, 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.

Para los pacientes (niños) incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua mineral o de zumo de manzana. La cantidad requerida comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido. Las mujeres en edad fértil que abran los comprimidos deberán ser advertidas que manejen el contenido con precaución y eviten el contacto de la piel con los ojos o la inhalación. Se deberán lavar las manos inmediatamente después de manipular los comprimidos abiertos.

Posología para Leucemia mieloide crónica en pacientes adultos

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes con Leucemia mieloide crónica en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10⁹ /l.

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥20%, plaquetas < 100 x 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos ≥ 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatosplenomegalia

Duración del tratamiento: Se aconseja continuar el tratamiento con IMATINOVA hasta la progresión de la enfermedad. No se conoce el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia 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; pérdida de la respuesta hematológica alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de efectos adversos a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para Leucemia mieloide crónica en niños:

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día en niños con Leucemia mieloide crónica en fase crónica y Leucemia mieloide crónica en fases avanzadas, respectivamente. (Sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede partirse la dosis en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad. Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia no relacionados 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 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 tumores del estroma gastrointestinal (GIST):

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg u 800 mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis.

Actualmente no se dispone de datos basados en una resección gastrointestinal previa que apoyen las recomendaciones posológicas específicas para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

Duración del tratamiento: se recomienda continuar el tratamiento con IMATINOVA hasta la progresión de la enfermedad. No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

Posología para Leucemia linfoblástica aguda Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de Imatinova 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.

Pauta de tratamiento: En base a los datos existentes, Imatinova ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con Imatinova puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a Imatinova han mostrado mejores resultados.

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

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda la dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP

La dosis recomendada de Imatinova para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día. Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días – 60 meses).

Posología para SHE/LEC

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

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para DFSP

La dosis recomendada de Imatinova para pacientes adultos con DFSP 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 Imatinova, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Imatinova debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a $< 1,5$ veces el LSNI y los niveles de

transaminasas a $< 2,5$ veces el LSNI. El tratamiento con Imatinova puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas:

Se recomienda la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia severas, tal como se indica a continuación.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN $1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN $1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinova a la dosis reducida de 300 mg.
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN $1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinova a la dosis reducida de 260 mg/m ² .
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	*RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/l$	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinova a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste

		durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinova hasta que $RAN \geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	*RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $10 \times 10^9/l$	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinova a 260 mg/m². 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m². 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinova hasta que $RAN \geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m².
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir Imatinova hasta que $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a 600 mg. 3. Si ocurre la situación de RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinova a la dosis reducida de 400 mg.
RAN= Recuento absoluto de neutrófilos *Que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

Uso en pediatría:

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC en los ensayos clínicos publicados; Por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática:

Imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOCINETICA).

Clasificación de la función hepática:

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

LSNI= límite superior normal institucional

AST= aspartato aminotransferasa

Insuficiencia renal:

Los pacientes con alteración renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia

Pacientes de edad avanzada:

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando se administra IMATINOVA con otros medicamentos existe un potencial de interacciones entre fármacos.

Se debe tener precaución al tomar Imatinova con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS), sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p.ej. ciclosporina, pimocida, tacrolimus,

sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). 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 Imatinova, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad:

El metabolismo de IMATINOVA 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 Tumor del estroma gastrointestinal pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

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

Retención de líquidos:

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con Imatinova, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. Se deberá tener especial precaución en aquellos pacientes con insuficiencia 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 consistentes con insuficiencia cardíaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se observó 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 observado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento. Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, 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 eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia Gastrointestinal:

En pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal no resecable y/o metastásico, se observaron hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. No se han identificado factores predisponentes (por ejemplo: tamaño y localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de Tumor del estroma gastrointestinal, deberán 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Imatinova.

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.

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 con Imatinib de pacientes con Leucemia mieloide crónica 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, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de Leucemia mieloide crónica o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de Leucemia mieloide crónica.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente 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 glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada.

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 pre adolescentes tratados con imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib sobre el crecimiento de los niños. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con imatinib (ver REACCIONES ADVERSAS).

Microangiopatía trombótica

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se asocian a microangiopatía (MAT), incluyendo los informes de casos individuales de Imatinova. Si en un paciente en tratamiento con Imatinova aparecen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados a MAT, se debe interrumpir el tratamiento y hacer una evaluación exhaustiva de MAT, incluyendo la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti- ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 se elevan cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con Imatinova.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de IMATINIB:

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de IMATINIB. Hubo un aumento significativo en la

exposición a IMATINIB (la $C_{\text{máx.}}$ y ABC medias de IMATINIB aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre IMATINIB con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB. La administración conjunta de 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. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de, representa una reducción en la $C_{\text{máx.}}$ y $ABC_{(0-\text{inf.})}$ de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e IMATINIB.

Fármacos a los que IMATINOVA puede alterar su concentración plasmática:

IMATINIB aumenta la $C_{\text{máx.}}$ y ABC 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 IMATINOVA con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., ciclosporina o pimozida). IMATINOVA 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 ya que la warfarina se metaboliza mediante el CYP2C9.

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 inhibitor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico 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_i de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado in vivo después de la administración de Imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de Imatinova y paracetamol. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use dosis altas de Imatinib y paracetamol de forma concomitante.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 15 días después de interrumpir el tratamiento.

Puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento ni hasta 15 días después de interrumpirlo.

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase pos comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado Imatinib. No debe utilizarse Imatinova durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios publicados 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, se ha establecido que es 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 a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

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 Imatinova deberán consultar con su médico.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en fases avanzadas de leucemia mieloide crónica o tumores del estroma gastrointestinal malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de los efectos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con leucemia mieloide crónica y tumor del estroma gastrointestinal; se observó menos mielosupresión en tumores del estroma gastrointestinal y la hemorragia intraneoplásica sólo fue observada en la población tumores del estroma gastrointestinal.

En los ensayos clínicos publicados en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas más comúnmente ($\geq 10\%$) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de Imatinib.

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. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

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 de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida. Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

Reacciones adversas:

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por sistemas orgánicos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 $\leq 1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía(1), sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Shock anafiláctico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<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 ; microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras</i>	Hipercalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea(2)
<i>Frecuentes</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuente</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida</i>	Edema cerebral
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras</i>	Catarata, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hemorragia vítrea
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva(3), edema pulmonar
<i>Raras</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico

<i>Frecuencia no conocida</i>	Pericarditis, tamponamiento cardíaco
Trastornos vasculares (4)	
<i>Frecuentes</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida</i>	Trombosis/embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes</i>	Derrame pleural(5), dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia respiratoria aguda(10), enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal(6)
<i>Frecuentes</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
<i>Poco frecuente</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal(7), eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida</i>	Obstrucción ílica/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuente</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras</i>	Insuficiencia hepática(8), necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuente</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener

	moretones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
<i>Raras</i>	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)
<i>Frecuencia no conocida</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis liquenoide, liquen plano, necrosis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo(9)
<i>Frecuentes</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuente</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera, retraso en el crecimiento en niños
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuente</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuente</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuente</i>	Dolor en el pecho, malestar

Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuente</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras</i>	Aumento de amilasa sérica

- (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 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 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación y deberá administrarse 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

1200 a 1600 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.

1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

6400 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 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 deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**

- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 100 y 180 comprimidos recubiertos de IMATINOVA 100 mg

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de IMATINOVA 400 mg

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a no más de 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esp. Med. Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.344

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Dirección: Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. – Laprida, 43, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Última actualización: Octubre 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-55926654 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.