

TIMAB® 100-400 IMATINIB 100 y 400 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

COMPOSICION:

TIMAB® 100
Cada comprimido recubierto contiene:
Imatinib (como Imatinib mesilato 119,50 mg)100,00 mg
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmellose sódica, Crospovidona XL 10, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry Blanco HP II 85F28751, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo c. s.

TIMAB® 400

Cada comprimido recubierto contiene:
Imatinib (como Imatinib mesilato 478,00 mg)400,00 mg
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmellose sódica, Crospovidona XL 10, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry Blanco HP II 85F28751, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo c. s.

Código ATC: L01XX28.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

IMATINIB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
- Leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia en fase crónica después del fracaso del tratamiento con interferón-alfa, en crisis blástica o en fase acelerada.
- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD117) positivos en pacientes adultos.
La eficacia de IMATINIB se basa en las tasas de respuestas hematológicas y citogenéticas globales y en la sobrevida sin progresión y en GIST, en las tasas de respuestas globales. No se dispone de estudios controlados que demuestren un aumento de la sobrevida.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El inicio del tratamiento debe quedar a cargo de un médico experimentado en la terapéutica de pacientes con LMC.
La dosis sugerida, debe administrarse por vía oral, una vez al día con una comida y un vaso grande de agua.

La dosificación recomendada de IMATINIB es de 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica. La LMC en fase crónica se define cuando se satisfacen todos los criterios que siguen: <15% de blastos en sangre o médula ósea, <20% de basófilos en sangre periférica, >100 x 10⁹ plaquetas/L.

Para pacientes en fase acelerada, la dosificación recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día. La fase acelerada se define por la presencia de cualesquiera de los que siguen: >15% pero <30% de blastos en sangre o médula ósea, >30% de blastos más promielocitos en sangre o médula ósea (siempre y cuando haya <30% de blastos), >20% de basófilos en sangre periférica, <100 x 10⁹ plaquetas/L no relacionado con tratamiento.

La dosis recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día para pacientes en crisis blástica. La crisis blástica se define como >30% de blastos en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular que no es hepatoesplenomegalia.

Para pacientes con GIST no resecable y/o metastásico la dosis recomendada es de 400 mg/día a 600 mg/día, pudiéndose incrementar a 800mg/día en caso de progresión al nivel de dosis inicial.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos publicados, el tratamiento con IMATINIB se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No investigaron el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa.

Pueden considerarse incrementos de la dosis desde 400 hasta 600 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica, o desde 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes con fase acelerada o crisis blástica, en ausencia de reacción farmacológica adversa grave y de neutropenia o trombocitopenia grave no relacionada con leucemia, en las circunstancias que siguen: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); fracaso para lograr una respuesta hematológica satisfactoria después de al menos tres meses de tratamiento; pérdida de una respuesta hematológica lograda con anterioridad. Los pacientes deben vigilarse de manera estrecha después de incrementar la dosis, dado el potencial de un aumento de la incidencia de fenómenos adversos a dosisaciones más altas.

Reacciones adversas no hematológicas: Si aparece una reacción adversa no hematológica grave con el uso de IMATINIB, el tratamiento debe suspenderse hasta que se haya resuelto el fenómeno. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse según sea apropiado, dependiendo de la gravedad inicial del fenómeno.
Si ocurren aumentos de la bilirrubina de >3 x límite normal superior institucional (LNSI) o de las transaminasas hepáticas de >5 x LNSI, IMATINIB debe suspenderse en tanto las concentraciones de bilirrubina no hayan vuelto a <1,5 x LNSI, y las transaminasas, a <2,5 x LNSI. El tratamiento con IMATINIB puede continuarse después a una dosis diaria reducida (esto es, 400 a 300 mg o 600 a 400 mg).

Reacciones adversas hematológicas: Se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento en presencia de neutropenia y trombocitopenia graves, según se indica en el cuadro que aparece a continuación.

Ajustes de la dosis para neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 400 mg)	RAN <1,0 x10 ⁹ /L y/o plaquetas <50 x10 ⁹ /L	1. Se suspende IMATINIB en tanto el RAN no sea de 1,5 x10 ⁹ /L y las plaquetas de 275 x10 ⁹ /L. 2. Se reanuda el tratamiento con IMATINIB en dosis de 400 mg. 3. En caso de recurrencia de RAN <1,0 x10 ⁹ /L, y/o plaquetas <50 x10 ⁹ /L, se repite el paso 1 y se reduce IMATINIB en dosis reducidas, de 300 mg.
LMC en fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial de 600 mg)	RAN <0,5 x10 ⁹ /L y/o plaquetas <10 x10 ⁹ /L	1. Se verifica si la citopenia se relaciona con leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea). 2. Si la citopenia no se relaciona con leucemia, se reduce la dosis de IMATINIB a 400 mg. 3. Cuando la citopenia persiste dos semanas, se disminuye más la dosis a 300 mg. 4. Si la citopenia persiste cuatro semanas, y no obstante no se relaciona con leucemia, se suspende IMATINIB en tanto el RAN no sea de 2 x10 ⁹ /L y las plaquetas no sean de ≥20 x10 ⁹ /L, después se reanuda el tratamiento a 300 mg.

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

que ocurre después de al menos un mes de tratamiento.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IMATINIB en pacientes de menos de 18 años de edad. En la actualidad sólo se dispone de datos limitados que son insuficientes para recomendar el uso en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática: dado que no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función hepática, es imposible hacer una recomendación específica respecto a ajuste de la dosis.

cación. Puesto que el IMATINIB se metaboliza principalmente en el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB aumente si hay alteraciones de la función del hígado, e IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal: no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función renal (se excluyó de los estudios a pacientes con concentración sérica de creatinina de más de dos veces el límite normal superior). El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan de manera importante por los riñones. Dado que la depuración renal de IMATINIB es insignificante, no se espera una disminución de la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución cuando hay insuficiencia renal grave.

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes, vinculadas con la edad, en pacientes adultos, en estudios clínicos que incluyeron más de 20% de pacientes de 65 años de edad o más. En ancianos no se requiere una recomendación de dosis específica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cuando IMATINIB se administra con otros medicamentos, hay posibilidad de interacciones farmacológicas.

Un paciente, que estaba tomando paracetamol con regularidad por un estado febril, falleció por insuficiencia hepática aguda. Aunque en la actualidad se desconoce la causa, es necesario ser cauto cuando se utiliza paracetamol.

IMATINIB debe tomarse con los alimentos y con un vaso grande de agua a fin de minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. El metabolismo de IMATINIB es principalmente hepático y sólo el 13% de la excreción es renal. En la actualidad no se han efectuado estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con alteraciones de la función hepática o renal. IMATINIB no debe utilizarse en pacientes con deterioro grave de la función hepática, a menos que sea necesario. En estos casos, es preciso vigilar el recuento en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han informado casos de retención de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) en alrededor de 1 a 2% de los pacientes que están tomando IMATINIB. Por ende, se recomienda con pesar a los pacientes con regularidad. Un aumento de peso rápido e inesperado debe investigarse cuidadosamente y si es necesario se utilizarán medidas de sostén y la terapéutica apropiada. En estudios clínicos, hubo aumento de la incidencia de estos fenómenos en pacientes ancianos y en aquellos con antecedente de enfermedad cardíaca.

Pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento con IMATINIB es necesario efectuar con regularidad hemogramas completos. El tratamiento con IMATINIB en pacientes que padecen LMC se ha relacionado con neutropenia o trombocitopenia. La aparición de estas citopenias, probablemente se relaciona con la etapa de la enfermedad que se está tratando, y se observaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. Se puede interrumpir el tratamiento con IMATINIB, o reducir la dosis, según se recomienda en la sección 4.2.

En pacientes que están recibiendo IMATINIB es necesario vigilar con regularidad la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina).

IMATINIB y sus metabolitos se excretan por vía renal en un (13%). Se sabe que la depuración de creatinina disminuye con la edad y la edad no afectó de manera importante la cinética de IMATINIB.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Medicamentos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib: Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. Hubo un aumento importante de la exposición a Imatinib (la C_{max} media y la ABC de Imatinib aumentaron 26% y 40%, respectivamente) en sujetos saludables cuando se administró con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Es necesario tener precaución cuando se administra IMATINIB con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib: Las sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo del Imatinib y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo. Las comedicaiones que inducen a la CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifamicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a IMATINIB. No se han efectuado estudios específicos, pero un paciente que estaba recibiendo tratamiento crónico con fenitoína (un inductor de la CYP3A4) que recibió dosis diarias de IMATINIB de 350 mg, tuvo una ABC₀₋₁₂ de alrededor de un quinto de la ABC₀₋₁₂ típica de 20 µg/hfml. Esto probablemente refleja la inducción de CYP3A4 por la fenitoína. Por ende, se recomienda precaución.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede quedar alterada por IMATINIB: El IMATINIB aumenta la C_{max} media y la ABC de la sinvastatina (sustrato de la CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica una inhibición de la CYP3A4 por el IMATINIB. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra IMATINIB con sustratos de la CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (p. ej., ciclosporina o pimozida), y es necesario advertir a los pacientes que eviten el uso de medicamentos que se expanden sin receta, y prescriptas, que contienen paracetamol, o que lo restringen. IMATINIB puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridinas, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, esto es, estatinas, y otros).

Dado que la warfarina se metaboliza mediante la CYP2C9, los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o el estándar.

In vitro, IMATINIB inhibe la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP2D6, a concentraciones similares a las que afectan la actividad de CYP3A4. Por ende, la exposición sistémica a sustratos de la CYP2D6 está aumentada, cuando se administra con IMATINIB. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda precaución.

Embarazo y lactancia
Embarazo: No se disponen de datos adecuados acerca del uso de IMATINIB en mujeres embarazadas. Aun así, estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción y se desconoce el riesgo potencial para el feto. IMATINIB no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, es necesario informar a la paciente el posible riesgo para el feto. Es necesario reco-

mandar a las mujeres que tienen potencial de procreación que utilicen anticoncepción durante el tratamiento.

Lactancia: Se desconoce si el IMATINIB se excreta en la leche materna. En animales, el IMATINIB, o sus metabolitos, o ambos, se excretaron en la leche. Por ende, las mujeres que están tomando IMATINIB no deben amamantar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Si bien no se han recibido informes específicos, debe informarse a los pacientes que durante el tratamiento con IMATINIB, pueden experimentar efectos indeseables, como mareos o visión borrosa. Por consiguiente, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera con maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infección de la parte alta de las vías respiratorias.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia.
Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Anorexia.
Poco frecuentes: Deshidratación, hipercalcemia, hipopotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Depresión.
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareos, alteraciones del gusto, parestias, síncope.
Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular hemorrágico, incontinencia, neuropatía periférica, hipostesia, somnolencia, migraja.

Trastornos oculares
Frecuentes: Conjuntivitis, aumento de la lagrimation.
Poco frecuentes: Irritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbitario.

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Vertigo.
Trastornos del corazón
Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia.

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hematoma, hipertensión, hipotensión, rubor, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Frecuentes: Derrame pleural, epistaxis.
Poco frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia.
Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, boca seca.

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal.

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Edema periorbitario, dermatitis/eccema/exantema.
Frecuentes: Edema de la cara, edema de los párpados, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudores nocturnos.

Poco frecuentes: Petequias, aumento de la sudación, urticaria, onicoclasia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
Muy frecuentes: Espasmo y calambres musculares, dolor músculo-esquelético, tumefacción de las articulaciones.
Poco frecuentes: Otitis.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Insuficiencia renal.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas
Poco frecuentes: Ginecomastia, agrandamiento de las mamas, edema escrotal.

Trastornos generales y padecimientos en el sitio de administración
Muy frecuentes: Retención de líquido y edema.
Frecuentes: Pirexia, fatiga, debilidad, escalofríos.
Poco frecuentes: Malestar general, hemorragia.

Investigaciones
Frecuentes: Aumento de peso.
Poco frecuentes: Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, disminución del peso.

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

Anormalidades en pruebas de laboratorio

Las citopenias, en particular neutropenia y trombocitopenia, han sido un dato constante en todos los estudios; se sugiere que la frecuencia es

mayor a dosis altas, ≥ 750 mg (estudio fase I). Sin embargo, la aparición de citopenias también dependió claramente de la etapa de la enfermedad; la frecuencia de neutropenias (RAN $< 1.0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$) grado 3 o 4 fue dos a tres veces más alta en LMC en crisis blástica y fase acelerada (58 a 62% y 42 a 58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con LMC en fase crónica (33% para neutropenia y 17% para trombocitopenia). En LMC en fase crónica se observaron neutropenia (RAN $< 0.5 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) grado 4 en 8% y $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios de neutropenia y de trombocitopenia por lo general varió de dos a tres semanas y de tres a cuatro semanas respectivamente. Estos fenómenos por lo general pueden tratarse con reducción de la dosis de IMATINIB o interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIS

La experiencia con dosis de más de 800 mg es limitada. En caso de sobredosis, es necesario observar al paciente y proporcionarle tratamiento de sostén apropiado. Un paciente con crisis blástica mielóide tomó de manera inadvertida 1200 mg de IMATINIB durante seis días y experimentó aumento de la creatinina sérica, ascitis y aumento de las concentraciones de transaminasa hepáticas, e incrementos de bilirrubina. El tratamiento se interrumpió de manera temporal y todas las anomalías se revertieron por completo en el transcurso de una semana. El tratamiento se reanudó a una dosis de 400 mg, sin recurrencia de los problemas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína tirosina quinasa. El IMATINIB es un inhibidor de proteína tirosina quinasa que en potencia inhibe a la tirosina quinasa Bcr-Abl *in vitro*, en el ámbito celular e *in vivo*. El compuesto inhibe de manera selectiva la proliferación, e induce apoptosis en líneas celulares positivas para Bcr-Abl, así como en células leucémicas frescas de pacientes con LMC positiva para cromosoma Philadelphia y leucemia linfoblástica aguda (LLA). *In vivo*, el compuesto muestra actividad antitumoral como un medicamento único en modelos en animales al utilizar células tumorales positivas para Bcr-Abl.

In vitro IMATINIB inhibe la proliferación e induce apoptosis en los tumores del estroma gastrointestinal, los cuales expresan una mutación del c-kit. El KIT es una glicoproteína de transmembrana con actividad de tirosina quinasa, y es el receptor del factor de células madre o stem cell factor (SCF) y forma parte de la familia de receptores de tirosina quinasa tipo III, estrechamente relacionado con PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) El IMATINIB es un inhibidor de la tirosina quinasa, por ende inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y SCF.

Estudios clínicos publicados: La eficacia de IMATINIB se basa en los índices generales de respuestas hematológicas y citogenéticas. No hay estudios clínicos controlados que demuestren un beneficio clínico, como disminución de los síntomas relacionados con enfermedad o aumento de la supervivencia.

En tres estudios publicados fase II, no controlados, sin un extremo a ciegos, internacionales, se efectuaron en pacientes con leucemia mielóide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia (Ph+) con enfermedad en fase avanzada, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph+ o con LMC en la fase crónica pero con fracaso previo del tratamiento con interferón-alfa (IFN).

En todos los estudios clínicos publicados, 40% de los pacientes tuvo ≥ 60 años de edad, y 10 a 12%, ≥ 70 años de edad.

Fase crónica, fracaso del interferón: 532 pacientes se trataron con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes se distribuyeron en tres categorías principales: fracaso hematológico (29%), fracaso citogenético (35%), o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido una mediana de 14 meses de tratamiento previo con IFN en dosis de $\geq 25 \times 10^6$ U/semana, y todos estuvieron en fase crónica tardía, con un tiempo mediano de 32 meses desde el momento del diagnóstico. La variable de eficacia primaria del estudio fue el índice de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0 a 35% metátesis Ph+ en la médula ósea).

En este estudio, 49% de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética mayor que fue completa en 30% (confirmada en 16%) de los pacientes (cuadro 1). Se logró una respuesta hematológica completa en 88% de los pacientes.

Fase acelerada: en estudios publicados, se inscribió a 235 pacientes con enfermedad en fase acelerada. En los primeros 77 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta y en los 158 pacientes restantes se inició con 600 mg.

La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, y sin evidencia de leucemia (esto es, depuración de blastos de la médula ósea y la sangre, pero sin recuperación completa de la sangre periférica como para las respuestas completas), o regreso a LMC en fase crónica. Se alcanzó una respuesta hematológica confirmada en 63% de los pacientes (cuadro 1). Es importante que en 21% de los pacientes también se alcanza una respuesta citogenética mayor, que fue completa en 14% (confirmada en 4%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg, el estimado a nueve meses del índice de supervivencia libre de progresión, y supervivencia general, es de 68% y 83%, respectivamente.

Crisis blástica mielóide: se reportaron 260 pacientes con crisis blástica mielóide. Noventa y cinco (37%) habían recibido quimioterapia previa para tratamiento de fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados") mientras que 165 (63%) no la habían recibido ("pacientes no tratados"). En los primeros 37 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta, y en los 223 pacientes restantes se inició con 600 mg.

La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia, o regreso a LMC en fase crónica, al utilizar los mismos criterios que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, 26% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica (30% en pacientes no tratados con anterioridad, y 19% en pacientes tratados con anterioridad). El índice de respuesta también fue más alto en los pacientes tratados con 600 mg (29%) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (11%, $p = 0.0220$). El estimado actual de la supervivencia mediana de los pacientes no tratados, y tratados, con anterioridad, fue de 7.1 y 5.2 meses, respectivamente.

Crisis blástica linfóide: se inscribió a un número limitado de pacientes en estudios fase I ($n = 10$). El índice de respuesta hematológica fue de 70%, con una duración de dos a tres meses.

GIST: Se llevó a cabo un estudio en 147 pacientes con GIST no reseca-ble y/o metastático con 400 o 600 mg por día por 24 meses. La diferencia en las respuestas a las diferentes dosis en las dos poblaciones no fue estadísticamente significativa como se observa en la siguiente tabla:

Total pacientes	Respuesta tumoral con pacientes GIST		
	N	Respuesta parcial confirmada N%	Intervalo de confianza 95%
400 mg por día	73	24 (33%)	22% 45%
600 mg por día	74	32 (43%)	32% 55%
Total	147	56 (38%)	30% 46%

Cuadro 1. Respuesta en pacientes con LMC en estudios clínicos

	Estudio 0110 Fase crónica, fracaso del IFN (n = 532)	Estudio 0109 Fase acelerada (n = 235)	Estudio 0102 Crisis blástica mielóide (n = 260)
	% de pacientes (IC _{95%})		
Respuesta hematológica ¹	88% (84.9-90.6)	63% (56.5-69.2)	26% (20.9-31.9)
Respuesta hematológica completa (RHC)	88%	28%	4%
Sin evidencia de leucemia (SEL)	No aplicable	11%	3%
Regreso a fase crónica (RAC)	No aplicable	24%	19%
Respuesta citogenética importante ²	49% (45.1-53.8)	21% (16.2-27.1)	13.5% (9.6-18.2)
Completa	30%	14%	5%
(Confirmada) ³ (IC 95%)	(16%) [11.8-18.0]	(4%) [2.1-7.1]	(1%) [0.2-3.3]
Parcial ⁴	19%	7%	8.5%

¹ Criterios para respuesta hematológica (todas las respuestas por confirmar después de \geq cuatro semanas).

RHC: estudio 0110 [leucocitos $< 10 \times 10^9/L$, plaquetas $< 450 \times 10^9/L$, mielocitos+metamielocitos $< 5\%$ en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos $< 20\%$, sin afectación extramedular] y en los estudios 0102 y 0109 [RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $100 \times 10^9/L$, sin blastos en la sangre, blastos en la MO $< 5\%$ y sin enfermedad extramedular].

SEL: mismos criterios que para la RHC, pero RAN $\geq 1 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ (únicamente 0102 y 0109).

RAC: $< 15\%$ de blastos en la MO y la SP, $< 30\%$ de blastos+promielocitos en la MO y SP, $< 20\%$ de basófilos en SP; enfermedad extramedular salvo en el bazo y el hígado (sólo para 0102 y 0109).

MO = médula ósea. SP = sangre periférica.

² Criterios para respuesta citogenética (una respuesta mayor combina respuestas tanto completas como parciales: completa (0% metátesis Ph+), parcial (1 a 35%)

³ Respuesta citogenética completa confirmada por medio de una segunda valoración citogenética de la médula ósea efectuada al menos un mes después del estudio inicial de médula ósea.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Farmacocinética de IMATINIB: La farmacocinética de IMATINIB se ha valorado en un límite de dosificación de 25 a 1 000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron el día 1 y el día 7 o el día 28, para entonces, las concentraciones plasmáticas habían alcanzado estado estable.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta media para la formulación en COMPRIMIDO RECUBIERTO es de 89%. Hubo variabilidad alta de las cifras de ABC de IMATINIB plasmático entre los pacientes después de una dosis por vía oral. Cuando se administró con una comida con alto contenido de grasa, el índice de absorción de IMATINIB mostró reducción mínima (disminución del 11% de la C_{max} y prolongación del $t_{1/2}$ de 1.5 horas), con una reducción pequeña del ABC (7.4%) en comparación con condiciones de ayuno.

Distribución: A concentraciones importantes de IMATINIB, la unión a proteínas plasmáticas fue de alrededor de 95% con base en experimentos *in vitro*, en su mayor parte a albúmina y glucoproteína alfa-ácida, con poca unión a lipoproteína.

Metabolismo: El principal metabolito circulante en seres humanos es el derivado piperazina N-desmetilado, que muestra potencia similar *in vitro* a la del compuesto original. Se encontró que el ABC plasmático para este metabolito es de sólo 16% del ABC para el IMATINIB.

El IMATINIB y el metabolito N-desmetilado juntos explicaron alrededor de 65% de la radiactividad circulante (ABC(O a 48 horas)). El resto de la radiactividad circulante dependió de varios metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que la CYP3A4 fue la principal enzima del P450 de seres humanos que cataliza la biotransformación de IMATINIB. De un panel de medicaciones posibles (acetaminofeno, aciclovir, altopruril, anfetocina, claritamina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacina, penicilina V), sólo la eritromicina ($Cl_{1/2}$ 50 μ M) y el fluconazol ($Cl_{1/2}$ 118 μ M) mostraron inhibición del metabolismo del IMATINIB que podría tener importancia clínica.

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

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

Farmacocinética plasmática: Después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue de alrededor de 18 horas, lo que sugiere que la dosificación una vez al día es apropiada. El aumento del ABC media con dosis crecientes fue lineal y proporcional a la dosis dentro del límite de 25 a 1000 mg de IMATINIB después de la administración por vía oral. No hubo cambio de la cinética del IMATINIB con la dosificación repetida, y la acumulación fue de 1.5 a 2.5 veces a estado estable cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población: Con base en el análisis farmacocinético en la población, la edad tuvo un pequeño efecto sobre el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes de > 65 años de edad). No se cree que este cambio sea importante en clínica. El efecto del peso corporal sobre la depuración de IMATINIB es tal que para un paciente que pese 50 kg se espera que la depuración media sea de 6.5 L/hora, mientras que para un paciente que pese 100 kg, la depuración aumentará a 11.8 L/hora. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar ajuste de la dosis con base en el peso corporal en kilogramos. El género no influye sobre la cinética del IMATINIB.

Distinción orgánica: El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan por vía renal en un porcentaje importante. Puede esperarse que la exposición a

IMATINIB aumente si hay alteraciones de la función hepática. IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.

Datos preclínicos publicados sobre seguridad: El perfil de seguridad preclínico del IMATINIB se valoró en ratas, perros, monos y conejos. Estudios de toxicidad con múltiples dosis revelaron cambios hematológicos leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios de la médula ósea en ratas y perros.

El hígado fue un órgano objetivo en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos leves a moderados de las transaminasas, y disminución leve de las concentraciones de colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de ratas. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante dos semanas, con cifras altas de enzimas hepáticas, necrosis hepatocelular, necrosis de conductos biliares, e hiperplasia de conductos biliares. Se observó toxicidad renal en monos tratados durante dos semanas, con mineralización focal y dilatación de los túbulos renales, y necrosis tubular. En varos de estos animales se observó aumento del BUN y de la creatinina. En ratas, se observó hiperplasia del epitelio de transición en la papila renal y en la vejiga urinaria en dosis de ≥ 6 mg/kg en el estudio de 13 semanas de duración, sin cambios de parámetros séricos o urinarios. Se observó aumento del índice de infecciones oportunistas con tratamiento crónico con IMATINIB.

En un estudio de 39 semanas de duración en monos, no se ha establecido la concentración sin efecto adverso observable (no observable adverse effect level [NOAEL]) a la dosis más baja, de 15 mg/kg, aproximadamente un tercio de la dosis máxima en seres humanos, de 800 mg, con base en la superficie corporal. El tratamiento dió por resultado el empeoramiento de infecciones por paludismo suprimidas de manera normal en estos animales.

El IMATINIB no se consideró genotóxico cuando se probó en una valoración de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames), una valoración en células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y una prueba de micronúcleo en ratas *in vivo*. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para el IMATINIB en una valoración en células de mamífero *in vitro* (ovario de hamster [criceto] chino) para la clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos intermediarios del proceso de manufactura, que también se encuentran en el producto final, resultan positivos para mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de estos intermediarios también resultó positivo en la valoración de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad, en ratas macho dosificadas durante 70 días antes del apareamiento, el peso de los testículos y del epidídimo, y el porcentaje de espermatozoides móviles estuvieron disminuidos a dosis de 60 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/día, con base en el área de superficie corporal.

Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg. También se observó reducción leve a moderada de la espermatogénesis en perros a dosis por vía oral de 30 mg/kg. Cuando se dosificó a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efectos sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A una dosis de 60 mg/kg, las ratas del sexo femenino tuvieron importante pérdida fetal después de la implantación, y un número reducido de fetos vivos. Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg.

El IMATINIB fue teratogénico en ratas cuando se administró durante la organogénesis en dosis = 100 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/kg, con base en el área de superficie corporal. Los efectos teratogénicos comprendieron encefalofalia o encefalocele, falta/reducción de los huesos frontales, y falta de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron en dosis = 30 mg/kg. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACIONES

TIMAB® 100: En envases conteniendo 180 comprimidos recubiertos.

TIMAB® 400: En envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura menor a 30°C, en lugar seco.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

Fecha de Última Revisión: Abril de 2009.



Absolutamente Confiable

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.657.

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Cdad. Aut. de Bs. As., Argentina.

www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.

Elab. en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Bs. As., Argentina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.