

RITOR IMATINIB 100 mg / 400 mg Comprimidos recubiertos Vía de administración oral	
INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula cuali-cuantitativa

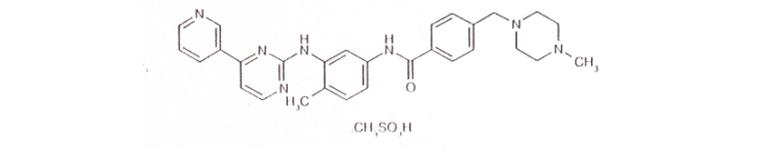
Cada comprimido recubierto de RITOR 100 mg contiene:

Imatinib mesilato (equivalente a 100 mg de imatinib base) 119.50 mg, Estearato de Magnesio 10.00 mg, Talco 12.50 mg, Celulosa Microcristalina 26.25 mg, Manitol Compresión Directa 75.50 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 5.00 mg, Crospovidona 12.50 mg, Opadry II White 85F28751 6.61 mg (Alcohol Polivinílico 2.65 mg, Dióxido de Titanio 1.65 mg, Polietilenglicol 1.32 mg, Talco 0.99 mg), Oxido de Hierro Rojo 0.10 mg, Oxido de Hierro Amarillo 0.79 mg.

Cada comprimido recubierto de RITOR 400 mg contiene:

Imatinib mesilato (equivalente a 400 mg de imatinib base) 478.0 mg, Estearato de Magnesio 10.00 mg, Talco 50.00 mg, Celulosa Microcristalina 105.00 mg, Manitol Compresión Directa 302.00 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 5.00 mg, Crospovidona 50.00 mg, Opadry II White 85F28751 26.43 mg (Alcohol Polivinílico 10.57 mg, Dióxido de Titanio 6.61 mg, Polietilenglicol 5.29 mg, Talco 3.96 mg), Oxido de Hierro Rojo 0.40 mg, Oxido de Hierro Amarillo 3.17 mg.

DESCRIPCIÓN



ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosinquinasa.

Código ATC: L01XE01.

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica

El imatinib mesilato es un inhibidor de la proteintirosinquinasa que inhibe la bcr-abl tirosinquinasa, la tirosinquinasa constitutiva anormal creada por la anomaliedad 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 in 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 Cmáx dentro de las 2-4 horas postdosis. 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 AUC de imatinib aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis, yendo de 25mg 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 lmatinib es administrado una vez por día. En concentraciones clínicamente relevantes de Imatinib, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95%. La farmacocinética de Imatinib 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 AUC plasmática para este metabolito es aproximadamente 15% la de la AUC 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 remanente 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 Cmáx 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 AUC similar a la de la dosis de 400 mg en adultos. La comparación de AUC (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 AUC media de imatinib no aumentó en proporción al aumento de dosis.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa tienden a tener una exposición más alta, tanto al imatinib y su metabolito, que los pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal:

No existe evidencia del uso de imatinib en pacientes con función renal disminuida. lmatinib y sus metabolitos no fueron excretados significativamente vía riñón.

INDICACIONES

RITOR está indicado para el tratamiento de pacientes con: diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica. Leucemia mieloide crónica en fase crónica cuando falla el tratamiento con interferón-alfa. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica y leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Neoplasia de estroma gastrointestinal Kit (CD117) positiva no resecaable y/o metastásica en pacientes adultos. RITOR está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica, 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. RITOR también está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+, en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica. No se ha determinado el efecto de Imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea. RITOR también está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal malignos no resecaables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos. En pacientes adultos, la efectividad de Imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en leucemia mieloide crónica y en las tasas de respuesta objetiva en tumores del estroma gastrointesti-nal. La experiencia con lmatinib en niños con leucemia mieloide crónica es muy limitada. No existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para ninguna de las dos enfermeda-des.

DOSIFICACION

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). La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, con alimentos y un gran vaso de agua, para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. La dosis diaria puede darse en una sola toma al día o dividida en dos administraciones, una por la mañana y una por la noche. Para los pacientes incapaces de tragar, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso de agua mineral o de zumo de manzana. La cantidad requerida de 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.

Posología para leucemia mieloide crónica: la dosis recomendada de imatinib para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica es de 400 mg/día. La dosis recomendada de imatinib para pacientes en fase acelerada es de 600 mg/día. La dosis recomendada de imatinib para pacientes en crisis blástica es de 600 mg/día.

Duración del tratamiento: Se aconseja continuar el tratamiento con imatinib 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. La esficación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m²). Se recomiendan dosis de 260 mg/m² y 340 mg/m² al día en niños con leucemia mieloide crónica en fase crónica y leucemia mieloide crónica en fases avanzadas, respectivamente. Sin embargo, la dosis diaria total en niños no deberá exceder la dosis equivalente en adultos de 400 y 600 mg, respectivamente. 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 3 años de edad.

Posología para tumores del estroma gastrointestinal: la dosis recomendada de imatinib para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal maligno no resecaable 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 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 recomen-daciones posológicas específicas para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. Duración del tratamiento: se recomienda continuar el tratamiento con imatinib hasta la progresión de la enfermedad. No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas en pacientes con leucemia mieloide crónica y con tumores del estroma gastrointestinal:

- ***Reacciones adversas no hematológicas:*** si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de imatinib, 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 o en las transaminasas hepáticas >5 veces el límite superior normal, imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina se normalicen o se expresen en <1,5 veces. El tratamiento con imatinib puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos, la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, y en niños, de 260 a 200 mg/m²/día o 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: leucemia mieloide crónica en fase crónica y con tumores del estroma gastrointestinal (dosis inicial 400 mg) o 260 mg/m² en niños; recuento absoluto de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l:

1. Interrumpir imatinib hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea >1,5 x 10⁹/l y plaquetas >75 x 10⁹/l.

2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis de 400 mg o 260 mg/m² en niños.

3. Si hay recurrencia de un recuento absoluto de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 300 mg o 200 mg/m² en niños.

Leucemia mieloide crónica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 600 mg) o 340mg/m² en niños; que ocurra al menos después de un mes de tratamiento. Recuento absoluto de neutrófilos <0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas <10 x 10⁹/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 imatinib a 400 mg o 260 mg/m² en niños.

3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg o 200 mg/m² en niños.

4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea >1 x 10⁹/l y plaquetas >20 x 10⁹/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg o 200 mg/m² en niños.

Uso en pediatría: no existe experiencia en el uso de imatinib en niños menores de 3 años de edad. La experiencia con imatinib en la población pediátrica con ambas patologías está limitada a unos pocos casos. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica: no hay experiencia en niños o adolescentes con tumores del estroma gastrointestinal.

Insuficiencia hepática: dado que no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con función hepática reducida, no puede darse una recomendación específica sobre el ajuste de dosis. Como imatinib es metabolizado principalmente por el hígado, se espera que la exposición a imatinib aumente si la función hepática está deteriorada. Imatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia renal: no se han realizado ensayos clínicos con imatinib en pacientes con función renal reducida (los ensayos excluyeron a pacientes con concentración de creatinina sérica más de dos veces el límite superior del rango normal). Imatinib y sus metabolitos no se excretan de forma significativa por vía renal. No se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento renal de imatinib es despreciable. Sin embargo, se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal severa.

Pacientes de edad avanzada: no se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en personas de edad avanzada. En los ensayos clínicos 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.

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 gastrointesti-nal y la hemorragia intraneoplásica sólo fue observada en la población tumores del estroma gastrointestinal. La interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó sólo en el 1% de los pacientes en fase crónica, el 2% de los pacientes en fase acelerada y el 5% de los pacientes en crisis blástica. En tumores del estroma gastrointestinal, el 3% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco. Las reacciones adversas más habitualmente reportadas fueron: náuseas, vómitos, diarreas, mialgias, calambres musculares y rash; fueron fácilmente tratables. Se observaron también edemas periféricos, principalmente periorbitales o de miembros inferiores. Se observaron también derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema periférico (descrito conjuntamente como sobrecarga hídrica). Son tratados interrumpiendo el tratamiento con imatinib, administrando diuréticos u otras medidas terapéuticas adecuadas. Fueron observadas neutropenias, trombocitopenias y anemias. La elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina fue infrecuente. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificada más comúnmente (>10% en ambas patologías fueron leve: 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. 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 de 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 (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1.000, <1/100), escasas (<1/1.000).

- Infecciones e infestaciones: nada frecuentes: sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zóster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.

- Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia. Frecuentes: neutropenia febril. Nada frecuentes: pancitopenia, depresión de la médula ósea.

- Trastornos del metabolismo y nutrición: frecuentes: anorexia. Nada frecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipocalemia, aumento del apetito, disminución del apetito, gata, hipofosfatemia. Escasas: hipocalemia, hiponatremia.

- Trastornos psiquiátricos: nada frecuentes: depresión, ansiedad, disminución de la llbido. Escasas: confusión.

- Trastornos del sistema nervioso: muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio. Nada frecuentes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria. Escasas: edema cerebral, aumento de la presión intracranal, convulsiones.

- Trastornos oculares: frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa. Nada frecuentes: irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital. Escasas: edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, glaucoma.

- Trastornos auditivos y laberínticos: nada frecuentes: vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos: nada frecuentes: insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia. Escasas: derrame pericardial, pericarditis.

- Trastornos vasculares: nada frecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, sofocos, enfriamiento periférico. Escasas: trombosis, embolismo.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: epistaxis, disnea. Nada frecuentes: derrame pleural, tos, dolor faringolaringeo. Escasas: fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial.

- Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal. Frecuentes: distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, ulceración de la boca. Nada frecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, eructación, sequedad de boca. Escasas: colitis, íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis.

- Trastornos hepatobiliares: frecuentes: aumento de enzimas hepáticos. Nada frecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia. Escasas: insuficiencia hepática.

- Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción. Frecuentes: edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudoración nocturna. Nada frecuentes: petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, querititis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas. Escasas: angioedema, erupciones vesiculares, síndrome de Stevens-Johnson.

- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: muy frecuentes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia. Frecuentes: tumefacción de las articulaciones. Nada frecuentes: ciática, rigidez de las articulaciones y muscular.

- Trastornos renales y urinarios: nada frecuentes: fallo renal, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria.

- Trastornos del sistema reproductor y de la mama: nada frecuentes: ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, menorragia, dolor en los pezones, disfunción sexual.

- Trastornos generales y condiciones en el punto de administración: muy frecuentes: retención de líquidos y edema, fatiga. Frecuentes: pirexia, debilidad, escalofríos. Nada frecuentes: malestar, hemorragia. Escasas: anasarca, hemorragia del tumor, necrosis tumoral.

- Investigaciones: frecuentes: aumento de peso. Nada frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea.

- Anormalidades en las pruebas de laboratorio: hematología: se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas >750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN <1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas <50 x 10⁹/l) de grado 3 o 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica de diagnóstico reciente (14% neutropenia y 7% trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN <0,5 x 10⁹/l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas <10 x 10⁹/l) de grado 4 en el 2% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes con tumor del estroma gastrointestinal se informó de anemias de grado 3 y 4 en el 3,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 4,1% y 3,4% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

- Bioquímica: la elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina no fue nada frecuente (<4% de los pacientes) y normalmente se trató con reducción de dosis o interrupción del tratamiento (la mediana de la duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0,5% de los pacientes, el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas. Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático, en algunos de los cuales el desenlace fue fatal.

PRECAUCIONES

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

Lactancia: se desconoce si imatinib se excreta en la leche en humanos. En animales, imatinib y/o sus metabolitos se excretaron de forma extensa en la leche. Por lo tanto, las mujeres que están tomando imatinib no deben amamantar a sus hijos. Aunque no se han recibido notificaciones específicas, los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria. Se han notificado ocasionalmente casos de sobrecarga hídrica severa (en aproximadamente 1 o 2% de los pacientes tratados con imatinib), por lo que se recomienda durante el tratamiento pesar en forma regular a los pacientes y estudiar cualquier aumento inesperado de peso. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos; controlar la función hepática (transaminasa, bilirrubina, fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y luego mensualmente o de acuerdo a indicación clínica. ***Deberá tenerse precaución cuando se administre imatinib con:*** inhibidores de la familia de la CYP3A4 (p. ej., ketonazolol, itraconazol, eritromicina, claritromicina); sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital); con sustratos de la CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (p. ej., ciclosporina o pimozida); con drogas metabolizadas por la CYP3A4 (p. ej., triazol-benzo-diazepina, bloqueantes dihidropiridínicos del canal cálcico, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, etc.). Los pacientes deben ser advertidos para que eviten o restrinjan fármacos que contengan paracetamol, ya sea de venta con receta o de venta libre.

ADVERTENCIAS

Cuando se administra imatinib con otros medicamentos, existe un potencial de interacciones entre fármacos. El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) pueden disminuir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib. El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. No existe experiencia en pacientes con disfunción hepática o renal. Imatinib sólo debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa tras una valoración riesgo/beneficio detallada. En estos casos, 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 insuficien-cia hepática. Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) en un bajo porcentaje de los pacientes tratados con imatinib, 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. En pacientes con tumor del estroma gastrointestinal, se observaron tanto hemorragias gastrointestinales como intratumorales. No se han identificado factores predisponentes (por ejemplo: tamaño y localización del tumor, trastornos de la coagulación) que spongán 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. 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. El fármaco y sus metabolitos se excretan por vía renal en una cantidad no significativa. Se sabe que el aclaramiento de creatinina se reduce con la edad, y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de imatinib.

