



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IMATINIB

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

**Código ATC:** L01EA01.

### 3.1. Farmacodinamia

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

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

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGFy FCT. *In vitro*, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación *kit* activa. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la actividad quinasa del Abl.

### 3.2. Farmacocinética

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

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para la formulación de cápsulas es del 98%. La administración junto con una comida rica en grasas, redujo en forma mínima la tasa de absorción de imatinib (11%) y prolongó la  $t_{máx}$  de 1,5 h con una pequeña reducción del AUC (7,4%) comparado con condiciones en ayunas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Distribución**

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

### **Biotransformación**

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

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante (AUC (0 - 48h)). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores. Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib.

### **Eliminación**

Después de una dosis oral de imatinib marcado en el C14, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

El imatinib en ratas preñadas, produjo sangramiento vaginal en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas y las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación del prepucio disminuyó ligeramente, también se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables.

Imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales.

En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y la separación del prepucio a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m<sup>2</sup>. Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m<sup>2</sup>.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

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

#### 4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de tratamiento con interferón alfa.

Tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo en adultos y niños.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en crisis blástica, en fase acelerada y en fase crónica en adultos y niños.

Tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal maligno, irrevelable o metastásica.

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tratamiento adyuvante después de la recepción de tumores malignos del sistema gastrointestinal (TEGI).

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.

600-800 mg/día.

Tratamiento adyuvante después de la recepción de tumores malignos del sistema gastrointestinal (TEGI).

400 mg/día

Tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de tratamiento con interferón alfa.

#### **Fase crónica**

400 mg - 600 mg /día, hasta un máximo de 800 mg por día, en ausencia de reacciones adversas graves, y bajo las siguientes circunstancias:

Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).

Ausencia de respuesta hemática satisfactoria al cabo de por lo menos 3 meses de terapia.

Pérdida de respuesta citogenética satisfactoria al cabo de 12 meses de terapia.

Pérdida de la respuesta hemática y / o citogenética lograda con anterioridad.

**Fase aguda** (blástica y acelerada):

600 mg - 800 mg /día dividido en dos tomas.

Tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica, cromosoma filadelfia positivo.

400-600 mg/día.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en crisis blástica, en fase acelerada y en fase crónica.

400-600 mg/día.

Tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal maligno, irreseccable o metastásico.

400-600 mg/día.

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.

600 mg/día.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Niños y adolescentes

Tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica, cromosoma filadelfia positivo.

260-340 mg/m<sup>2</sup>. SC/día.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en crisis blástica, en fase acelerada y en fase crónica.

260-340 mg/m<sup>2</sup>. SC/día.

Tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal maligno, irresecable o metastásico.

260-340 mg/m<sup>2</sup>.SC/día.

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.

Niños

340 mg/m<sup>2</sup>.SC/día.

### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### 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.

#### 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.

#### Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

#### Edad pediátrica (≤ 18 años)

La experiencia en niños con síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP), dermofibrosarcoma protuberante (DFSP), tumores de estroma gastrointestinal (GIST) y leucemia eosinofilia crónica (SHE/LEC) es muy limitada.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis prescrita debe ser administrada por vía oral con alimentos y con abundante agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg o 600





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se recomienda una dosis de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse 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.

Para los pacientes (pediátricos) incapaces de tragar las cápsulas, puede diluirse el contenido en un vaso de agua o jugo de manzana. Si este procedimiento es realizado por una mujer en edad fértil, ésta deberá tener precaución y evitar el contacto del contenido de la cápsula con la piel, ojos y de inhalar el producto. Se deberá lavar las manos inmediatamente después de manipular la cápsula abierta.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: Herpes zoster, herpes simple, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis.

Raras: Infección fúngica.

Frecuencia no conocida: Reactivación del virus de la hepatitis B.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

Raras: Síndrome de lisis tumoral.

Frecuencia no conocida: Hemorragia tumoral/necrosis tumoral.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuentes: Pancitopenia, neutropenia febril.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poco frecuentes: Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía, púrpura.

Raras: Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Anorexia

Poco frecuente: Hipocalemia, aumento y/o disminución del apetito, hipofosfatemia, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.

Raras: Hipercalcemia, hipomagnesemia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Insomnio.

Poco frecuentes: Depresión, disminución de la libido, ansiedad, somnolencia, alteración de la memoria, disfunción eréctil.

Raras: Confusión.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Hipoestesia.

Poco frecuentes: Migraña, síncope, neuropatía periférica, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral.

Raras: Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica.

Frecuencia no conocida: Edema cerebral.

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa

Poco frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular.

Raras: Catarata, glaucoma, papiloedema .

Frecuencia no conocida: Hemorragia vítrea.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Poco frecuentes: Vértigo, tinnitus, pérdida de audición.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar.

Raras: Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Pericarditis, taponamiento cardiaco.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Sofocos, hemorragias.

Poco frecuentes: Hipertensión, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud. hematomas, hematomas, hematoma subdural.

Frecuencia no conocida: Trombosis/embolismo.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea, epistaxis, tos.

Poco frecuentes: Derrame pleural, dolor faringolaringo, faringitis.

Raras: Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal.

Frecuentes: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis.

Poco frecuentes: Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis.

Raras: Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Frecuencia no conocida: Obstrucción ilíaca/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG).

### **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia

Raras: Insuficiencia hepática, necrosis hepática.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción.

Frecuentes: Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.

Poco frecuentes: Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas.

Raras: Dermatitis 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).

Frecuencia no conocida: Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis liquenoide, liquen plano, necrólisis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pseudoporfiria.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo.

Frecuentes: Edema de las articulaciones.

Poco frecuentes: Rigidez de articulaciones y músculos, osteonecrosis.

Raras: Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía.

Frecuencia no conocida: Retraso en el crecimiento en niños.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuente: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal crónica.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuente: Ginecomastia, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto.

Raras: Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Retención de líquidos y edema, fatiga.

Frecuentes: Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez.

Poco frecuentes: Dolor en el pecho, malestar.

### **Exploraciones complementarias**

Muy frecuentes: Aumento de peso.

Frecuentes: Pérdida de peso, aumento de las enzimas hepáticas.

Poco frecuente: Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica.

Raras: Aumento de amilasa sérica.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 7. INTERACCIONES

#### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4, como inhibidores de la proteasa (indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir); antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina, podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4, entre ellas: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum* o 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 imatinib, representa una reducción en la  $C_{máx}$ , y AUC de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina.

En pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína, el AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos.

Imatinib aumenta la  $C_{máx}$  y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) hasta 2 y 3,5 veces, respectivamente.

Se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico como: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina.

Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 tipo: triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, etc.

El uso conjunto de imatinib con derivados cumarínicos como warfarina, poseen un riesgo aumentado conocido de hemorragia, estos pacientes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar.

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]).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor  $K_i$  de 58,5 micromoles/L. En pacientes tiroidectomizados, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra imatinib conjuntamente.

El uso concomitante con L-asparaginasa con imatinib, puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Este producto puede ocasionar retención hídrica por lo que se debe mantener control periódico estricto de las variaciones de peso corporal.

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

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

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 también están asociados a alteraciones hepáticas.

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.

Puesto que se han notificado 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 leucemia eosinofílica crónica antes de iniciar el tratamiento.

Se debe considerar, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con leucemia eosinofílica crónica y en pacientes con síndrome mieloproliferativo asociados con eosinofilia, antes de administrar imatinib. En casos de anomalía, 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. Esta situación fue reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib.

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos.

Se han reportado 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.

En pacientes con disfunción cardíaca, hepática y renal

### 8.2. Embarazo

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

### 8.3. Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, 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 lactancia a sus hijos. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras, aunque sí se observaron efectos en los parámetros reproductivos. No se han realizado





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

estudios en pacientes tratados con imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis.

### 8.5. Efectos 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.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Embarazo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones. Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

#### Adultos

Con dosis de 1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

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

Con dosis de 6400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, edema facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.

Con dosis de 8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

#### Niños

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando: vómitos, diarrea y anorexia

Otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

### 10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación médica y deberá administrarse el tratamiento sintomático y de soporte adecuado.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

