

# TAGONIB IMATINIB MESILATO

100 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos  
Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

## Composición:

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Imatinib (como mesilato)	100,00 mg
Manitol	75,50 mg
Crospovidona	12,50 mg
Talco	16,50 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg
Hipromelosa	3,25 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Lactosa	1,56 mg
Poli(etilenglicol) 8000	0,90 mg
Dióxido de Titanio	0,16 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg
Metilparabeno	0,05 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	260,0 mg

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:

Imatinib (como mesilato)	400,00 mg
Manitol	300,00 mg
Crospovidona	50,00 mg
Talco	62,01 mg
Estearato de Magnesio	10,00 mg
Hipromelosa	9,71 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	5,00 mg
Lactosa	4,78 mg
Poli(etilenglicol) 8000	2,65 mg
Dióxido de Titanio	0,48 mg
Óxido de hierro amarillo	0,24 mg
Metilparabeno	0,13 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	1.030,0 mg

**Acción terapéutica:** Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

**Clasificación ATC:** L01XX28

## Indicaciones:

**Imatinib** está indicado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y de los pacientes con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica, después del fracaso de un tratamiento con interferón alfa. También está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con tumores gastrointestinales del estroma (GIST) malignos, no reseccables técnicamente o metastásicos.

La eficacia del **Imatinib** se basa en los porcentajes de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión obtenidas en la LMC, así como en los porcentajes de respuesta perceptible obtenidas en los GIST.

## Acción farmacológica:

**Imatinib** es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe la tirosina quinasa Bcr-Abl, en forma potente, en los niveles *in vitro*, celular e *in vivo*.

**Imatinib** inhibe la proliferación selectivamente e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células leucémicas nuevas de la LMC cromosoma Philadelphia positivo y en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

**Imatinib** muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC, en ensayos de transformación de colonias utilizando sangre periférica *ex vivo* y muestras de médula ósea y sangre periférica.

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

Además, **Imatinib** es un inhibidor del receptor tirosinasa para el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP) y el factor de células tallo (FCT), c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por ambos. *In vitro*, **Imatinib**

inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales estromales gastrointestinales (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit.

## Farmacocinética:

**Absorción:** El **Imatinib** tiene buena absorción luego de la administración oral, con una  $C_{max}$  que se alcanza entre las 2 hs y 4 hs después de la toma. La biodisponibilidad media absoluta es de 98%. En pacientes sanos, luego de la administración oral, la vida media de eliminación de **Imatinib** y la de su mayor metabolito (N-desmetil derivado), son de aproximadamente 18 hs y 40 hs respectivamente. El área bajo la curva medio (ABC) aumenta proporcionalmente con el incremento dentro del rango de la dosis de 25 mg a 1000 mg. No hay cambios significativos en la farmacocinética de **Imatinib**, con dosis repetidas del mismo, y la acumulación es de 1.5 a 2.5 veces en estado estable cuando el **Imatinib** es administrado una vez por día.

**Distribución:** El **Imatinib** se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente en albúmina y alfa-ácido-glicoproteína, con una pequeña unión a lipoproteínas.

**Metabolismo y eliminación:** La principal enzima responsable del metabolismo es la CYP3A4. Otras enzimas del citocromo P450, tales como la CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y la CYP2C19 tienen un papel menos importante en el metabolismo. El principal metabolito circulante en humanos es la piperacina N-desmetilado, el cual tiene una potencia similar al **Imatinib**, "in vitro". El ABC plasmático para este metabolito es del 15% del ABC para **Imatinib**.

La eliminación se realiza predominantemente en las heces y en gran parte como metabolitos. Luego de una dosis oral, **Imatinib** se elimina como metabolitos el 81% dentro de los 7 días: 68% en las heces y 13% en la orina. El 25% de la dosis de **Imatinib** no sufre cambios (20% en heces y 5% en orina).

El clearance de **Imatinib** típico de un paciente de 50 años pesando 50 kg, es de aproximadamente 8.5 L/h, mientras que para un paciente

de 50 años pesando 100 kg el clearance es de alrededor de 11.8 L/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste a la dosis con base en el peso corporal. El sexo de los individuos no afecta la cinética de **Imatinib**.

Hay un efecto pequeño de la edad en el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes > 65 años). No se considera que este cambio sea clínicamente significativo.

**Farmacocinética en niños: Imatinib** se absorbe de forma rápida al ser administrado por vía oral a pacientes pediátricos, al igual que en los pacientes adultos, con una  $C_{max}$  entre las 2hs y 4 hs. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m<sup>2</sup> logra una exposición idéntica a la que se observa con la dosis de 400 mg y 600 mg de los adultos, respectivamente. La comparación de las ABC<sup>(0-24)</sup> de los días 8 y 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> revela una acumulación del fármaco igual a 1.7 veces con la administración repetida de una dosis diaria.

## Farmacocinética en insuficiencia hepática:

**La exposición al Imatinib** puede incrementarse en presencia de una insuficiencia hepática, por lo que debería utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Farmacocinética en insuficiencia renal: **Imatinib** y sus metabolitos no se excretan en un grado significativo por vía renal.

## Posología - Modo de administración:

*La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con LMC o tumores gastrointestinales de estroma respectivamente.*

El o los comprimidos deben ser administrados por vía oral, con una comida y un vaso de agua. En aquellos casos en el que el paciente no puede deglutir, pueden desintegrarse el/los comprimido/s en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. Esta suspensión obtenida debe ser tomada inmediatamente.

## Dosificación en LMC:

- **LMC en fase crónica:** 400 mg por día.

- **LMC en fase acelerada o en crisis blástica:** 600 mg por día.

**- LMC en niños en fase crónica:**

260 mg/m<sup>2</sup>/día.

**- LMC en niños en fase avanzada:**

340 mg/m<sup>2</sup>/día.

Se puede considerar un incremento de las dosis de 400 mg a 600 mg, en pacientes adultos en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a 800 mg máximo (esta última repartida en dos tomas diarias de 400 mg cada una) en pacientes adultos en la fase acelerada o en crisis blástica, en ausencia de reacciones adversas severas y de neutropenia o trombocitopenia no relacionada con leucemia severa, en las siguientes circunstancias:

- *Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).*
- *Fracaso para alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.*
- *Imposibilidad de alcanzar una respuesta citogenética después de 6 a 12 meses de tratamiento.*
- *Pérdida de la respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzada.*

En los niños, la dosis diaria no deberá exceder la dosis equivalente en adultos de 400 mg a 600 mg, para la fase crónica y avanzada respectivamente. Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en dos tomas, una matutina y la otra vespertina. La recomendación posológica recomendada se basa en la actualidad en un pequeño número de pacientes pediátricos. No se tienen antecedentes del uso de **Imatinib** en niños menores de 3 años.

**Dosificación en GIST:**

**-GIST no reseccable y/o metastásico:** 400 mg por día.

El incremento de la dosis a 600 mg, debe ser evaluada en base a la ausencia de reacciones adversas, cuando la evaluación de la respuesta al tratamiento es insuficiente. El tratamiento con **Imatinib** en pacientes con GIST debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad.

**Ajuste de la dosis en caso de hepatotoxicidad y otras reacciones adversas no hematológicas:**

En caso de hepatotoxicidad grave o retención de líquido grave, se deberá suspender la administración de **Imatinib**, hasta resolución de la situación. El tratamiento podrá ser retomado, de acuerdo a la gravedad inicial del evento.

En caso de verificar un aumento en los valores de bilirrubina superiores a 3 del límite superior normal o aumento en las transaminasas hepáticas superiores a 5 del límite superior normal, deberá suspenderse la administración de **Imatinib** hasta que los niveles de bilirrubina sean menores a 1.5 del límite superior normal y transaminasas hepáticas sean menores a 2.5 del límite superior normal. En pacientes adultos, el tratamiento se puede continuar luego con dosis diarias reducidas, de 400 mg a 300 mg diarios ó de 600 mg a 400 mg diarios. En los niños se reducirá de 260 mg/m<sup>2</sup>/día a 200 mg/m<sup>2</sup>/día ó de 340 mg/m<sup>2</sup>/día a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

**Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas:**

En caso de presencia de neutropenia y/o trombocitopenia graves se recomienda una reducción de la dosis de acuerdo a la tabla.

**Dosificación en niños:** No hay antecedentes

en el uso de **Imatinib** en niños menores a 3 años de edad.

**Dosificación en insuficiencia hepática:** Al no haber antecedentes de pacientes con función hepática disminuida, a los que se le administró **Imatinib**, no puede darse un ajuste de dosis definido. Debido a que **Imatinib** se metaboliza principalmente en el hígado, se espera que la exposición a la droga aumente si se deteriora la función hepática y debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.

**Dosificación en insuficiencia renal:** El **Imatinib** y sus metabolitos no son excretados en forma considerable por el riñón. Debido a que eliminación renal de **Imatinib** es insignificante, no se espera una disminución en la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda tener precaución en insuficiencia renal severa.

**Dosificación en pacientes ancianos:** No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes relacionadas con pacientes de 65 años de edad o más. No es necesaria una recomendación de dosis específica en ancianos.

**Contraindicaciones:**

Está contraindicado para aquellos pacientes hipersensibles al **Imatinib** y/o algunos de los excipientes.

**Advertencias:**

No existen datos precisos sobre el uso 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 debe utilizarse durante el embarazo, excepto cuando sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto. Debe recomendarse a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. En caso de presencia de insuficiencia hepática, es de esperarse una mayor exposición al **Imatinib**. En estos pacientes, la administración de **Imatinib** debe realizarse con precaución. Los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente monitoreadas. Cuando **Imatinib** se administra junto a otras medicaciones, hay un potencial riesgo de interacción medicamentosa. Se debe tener especial cuidado cuando se administra junto a paracetamol.

**Precauciones:**

**Retención de líquidos y edema:** La incidencia de retención severa de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) se han reportado en aproximadamente 1-2% de los pacientes bajo tratamiento con **Imatinib**. Por lo tanto, se recomienda pesar a los pacientes en forma regular. Deberá investigarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de cuidado de apoyo adecuadas. La posibilidad de edemas aumenta en pacientes mayores a 65 años, dosis altas de **Imatinib**, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

**Irritación gastrointestinal:** El **Imatinib** es asociado a veces con irritación gástrica, por lo tanto se recomienda su administración junto con algún alimento y abundante cantidad de agua.

**Hemorragia:** Existen antecedentes de presencia de sangrado gastrointestinal y hemorragia

PATOLOGÍA	DOSIS INICIAL	RECIENTO CELULAR	AJUSTE DE DOSIS
LMC fase crónica  GIST	400 mg <sup>(1)</sup>	Neutrófilos < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L  y/o  Plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /L	1- Suspender el imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas sea ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /L  2- Reanudar el imatinib a 400 mg <sup>(1)</sup>  3- En caso de recurrencia de que el recuento de neutrófilos sea < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas sea < 50 x 10 <sup>9</sup> /L. Repetir el paso 1- y retomar la administración de imatinib a una dosis reducida de 300 mg <sup>(2)</sup>
LMC fase acelerada  LMC crisis blástica	600 mg <sup>(3)</sup>	<sup>(4)</sup> Neutrófilos < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L  y/o  Plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	1- Verificar 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 <sup>(1)</sup>  3- Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg <sup>(2)</sup>  4- Si la citopenia persiste después de 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas sea ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L y luego retomar el tratamiento con 300 mg <sup>(2)</sup> de imatinib

(1) ó 260 mg/m<sup>2</sup> en niños

(2) ó 200 mg/m<sup>2</sup> en niños

(3) ó 340 mg/m<sup>2</sup> en niños

(4) que ocurra por lo menos después de un mes de tratamiento

en el sitio del tumor, en pacientes con GIST tratados con **Imatinib**.

**Toxicidad hematológica:** El tratamiento con **Imatinib** está relacionado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar recuentos sanguíneos completos semanales durante el primer mes, en el segundo mes cada 15 días y luego del tercer mes en forma periódica, de acuerdo lo determine el médico. En caso de alteración se deberá ajustar la dosis (Ver **Posología - Modo de administración**).

**Toxicidad hepática:** **Imatinib** puede presentar hepatotoxicidad, que puede llegar a ser grave. Deberá monitorizarse regularmente la función hepática: bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. En caso de alteración se deberá ajustar la dosis (Ver **Posología - Modo de administración**).

En pacientes con función hepática disminuida, **Imatinib** debe ser utilizado con precaución, debido al aumento de la exposición a la droga.

No deberá usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa, salvo que sea absolutamente necesario.

**Toxicidad renal:** Ver **Dosificación en insuficiencia renal**.

#### **Interacciones medicamentosas:**

**Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:**

La concentración de **Imatinib** puede aumentar debido a la disminución de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inhiben a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, ejemplo: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina. Debe tenerse cuidado al administrar **Imatinib** con inhibidores de la familia de CYP3A4.

**Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:**

La concentración de **Imatinib** puede disminuir debido al aumento de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4, ejemplo: dexame-tasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan. En los pacientes en los que la rifampicina u otros inductores de CYP3A4 estén indicados, se han de considerar otras opciones terapéuticas con un menor potencial de inducción enzimática.

**Medicamentos que pueden tener su concentración plasmática alterada por Imatinib:**

La  $C_{max}$  y el ABC de simvastatina es aumentada 2 y 3,5 veces, respectivamente, por la presencia de **Imatinib**. Lo que indica una inhibición del **Imatinib** a la isoenzima CYP3A4, cuyo sustrato es la simvastatina. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre **Imatinib** con sustratos del CYP3A4 con una estrecha ventana terapéutica, como por ejemplo: ciclosporina o pimozida.

Se deberá advertir a los pacientes de evitar o restringir el uso de medicamentos de venta libre y bajo receta que contengan paracetamol.

**Imatinib** puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 por ejemplo: triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de canales de calcio de dihidropirina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas).

Debido a que la warfarina se metaboliza por CYP2C9 y CYP2C19, y estas son inhibidas por **Imatinib**, en los pacientes anticoagulados con cumarinas es necesario el monitoreo del tiempo

de protrombina a corto plazo al inicio y al final de la terapia con **Imatinib** y cuando se altera la dosificación. No se deberá descartar el reemplazo por heparina de bajo peso molecular o standard. **Imatinib** inhibe *in vitro* la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450 a concentraciones similares a aquellas que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 se aumenta de manera potencial cuando se coadministra con **Imatinib**. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda tener precaución.

**Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio:**

**Hematología:** En citopenias por LMC, particularmente neutropenia y trombocitopenia, se han encontrado una mayor frecuencia a dosis elevadas mayores a 750 mg. La presencia de estas citopenias, se ha visto que es dependiente de la etapa de la enfermedad. Cuando la LMC fue recientemente diagnosticada las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de grado 3 ó 4 (recuento de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/L$ ) y trombocitopenias (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ) fue entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenia y trombopenia, respectivamente) que la de los pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica (14% neutropenia y 7% trombopenia). En la LMC de fase crónica recientemente diagnosticada se observó trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$ ) y neutropenia grado 4 (recuento de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/L$ ) en 2% y en menos de 1% de pacientes, respectivamente. La duración promedio de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pueden ser tratados por lo general con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con **Imatinib**, pero en casos raros puede llevar a la discontinuación permanente del tratamiento.

En pacientes con GIST, el 3.4% y 0.7% de los pacientes reportaron anemia grados 3 y 4, respectivamente, y puede haber estado relacionada con sangrado gastrointestinal o intratratumoral en al menos algunos de estos pacientes. Se observó neutropenia grados 3 y 4 en 4.1% y 3.4% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia grado 3 en 0.7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia grado 4. Las disminuciones en leucocitos y recuentos de neutrófilos ocurrió principalmente durante las primeras 6 semanas de terapia, con valores que permanecieron relativamente estables después.

**Bioquímica:** La elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina fue poco común ( $< 3\%$  de los pacientes) y se manejó generalmente con reducción o interrupción de la dosis (la duración promedio de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0.5% de los pacientes el tratamiento se discontinuó de forma permanente debido a anomalías de las pruebas hepáticas de laboratorio. Sin embargo, un paciente en fase acelerada murió de insuficiencia hepática aguda en el cual no pudo descartarse formalmente la interacción medicamentosa con dosis elevadas de paracetamol.

**Otras alteraciones de las pruebas de laboratorio:** Durante el tratamiento con **Imatinib** deben realizarse regularmente biometrías hemáticas completas. El tratamiento con **Imatinib**

de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia y trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la etapa de la enfermedad que se esté tratando y son más frecuentes en pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. El tratamiento con **Imatinib** puede ser interrumpido o la dosis reducida, conforme se recomienda en **Posología - Modo de administración**.

La función hepática (transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina) se debe monitorear de manera regular en pacientes que estén recibiendo **Imatinib**, como se recomienda en **Posología - Modo de administración**, en **Advertencias** y en **Precauciones**. Estas anomalías de laboratorio deben controlarse interrumpiendo y/o reduciendo el tratamiento con **Imatinib**.

**Imatinib** y sus metabolitos no se excretan por vía renal en un grado significativo. Se sabe que la depuración de creatinina se reduce con la edad y que esta última no afecta de forma considerable la cinética de **Imatinib**. Sin embargo, no puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis, dado que no se han realizado suficientes estudios clínicos en pacientes con deterioro en la función renal.

**Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:**

En estudios preclínicos **Imatinib** demostró genotoxicidad positiva "in vitro" sobre células mamíferas (ovario de hamster chino), no fue genotóxico frente a células bacterianas "in vitro" (test de Ames), ni sobre células mamarias "in vitro" (linfoma de ratón) y tampoco en un ensayo "in vivo" de micronúcleo de ratón.

En un ensayo de fertilidad sobre ratones machos, en período de apareamiento, se observó un descenso de los pesos testiculares y epididimales y movilidad de los espermatozoides a una dosis de 600 mg/kg (equivalente a 600 mg en humanos). Esto no se observó cuando se administraron dosis menores o iguales a 20 mg/kg de ratón (equivalente a 200 mg en humanos). No se observó ningún efecto en el apareamiento o en el número de ratas hembras embarazadas. En ratas hembras embarazadas a las cuales se les administró **Imatinib** con 45 mg/kg (equivalente aproximadamente a 400 mg de la dosis humana) se observó pérdida vaginal roja.

**Embarazo – Efectos teratogénicos:**  
Ver **Advertencias**

#### **Lactancia:**

Se desconoce si **Imatinib** mesilato y/o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo se ha observado en ratas hembras en período de lactancia bajo dosificación de 100 mg/kg de rata (equivalente a aproximadamente 800 mg de la dosis humana), **Imatinib** y sus metabolitos se excretaron en forma abundante en la leche. La concentración en la leche fue de hasta 3 veces la concentración plasmática.

Se recomienda interrumpir la lactancia para prevenir posibles efectos tóxicos.

#### **Pediatría:**

La seguridad y efectividad de su uso en niños menores a 3 años no ha sido establecida.

#### **Reacciones adversas:**

Los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o GIST maligno en etapas avanzadas pueden tener múltiples condiciones clínicas

confusas que pueden hacer difícil la evaluación de la causalidad de los eventos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la coadministración de numerosos medicamentos.

**Imatinib** fue generalmente bien tolerado a una dosis oral diaria crónica en pacientes con LMC. En su mayoría, los pacientes experimentaron eventos adversos en algún momento, pero casi todos fueron de grado leve a moderado y en los estudios clínicos se observó discontinuación del medicamento por eventos adversos relacionados con el medicamento sólo en 1% de los pacientes en fase crónica, 2% de los pacientes en fase acelerada y 5% de los pacientes en crisis blástica. En el estudio de GIST se discontinuó **Imatinib** por eventos adversos relacionados con el medicamento en 3% de los pacientes.

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con LMC y GIST, con dos excepciones. Hubo menos mielosupresión y la hemorragia intratratumoral se observó sólo en la población con GIST. Los eventos adversos relacionados con el medicamento más frecuentes fueron náusea, vómito, diarrea, mialgia y calambres musculares leves y rash, que fueron fácilmente tratables. Un hallazgo común en todos los estudios fueron edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de extremidades inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de apoyo o reduciendo la dosis de **Imatinib** en algunos pacientes.

Diversos efectos adversos como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritos en forma conjunta como "retención de líquidos". Estos eventos normalmente pueden manejarse interrumpiendo el tratamiento con **Imatinib** y con diuréticos u otras medidas terapéuticas apropiadas.

A continuación se detallan las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por clase de sistemas orgánicos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

- **Muy comunes** (Mayor al 10%)
- **Comunes** (Entre el 1% y el 10%)
- **Poco comunes** (Entre el 0.1% y el 1%)
- **Raros** (Menores al 0.1%).

#### **Infecciones e infestaciones:**

**Poco comunes:** sepsis, neumonía, herpes simple, herpes Zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.

#### **Trastorno del sistema circulatorio y linfático:**

**Muy comunes:** neutropenia, trombocitopenia, anemia.

**Comunes:** neutropenia febril.

**Poco comunes:** pancitopenia, depresión de médula ósea.

#### **Trastorno del metabolismo y nutrición:**

**Comunes:** anorexia.

**Poco comunes:** deshidratación, hiperuricemia, hipocalcemia, mayor apetito, disminución del apetito, gota, hipopotasemia.

**Raros:** hipercalcemia, hiponatremia.

#### **Trastornos psiquiátricos:**

**Poco comunes:** depresión, ansiedad, disminución de la libido.

#### **Trastornos del sistema nervioso:**

**Muy comunes:** cefalea.

**Comunes:** mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio.

**Poco comunes:** hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, pérdida de la memoria, hipoestesia.

**Raros:** Edema cerebral, incremento de la presión intracranial.

#### **Trastornos oculares:**

**Comunes:** conjuntivitis, aumento del lagrimeo, vista borrosa.

**Poco comunes:** irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital.

**Raros:** edema macular, papiledema, hemorragia retiniana.

#### **Trastornos auditivos y laberínticos:**

**Poco comunes:** vértigo, tinnitus.

#### **Trastornos cardíacos:**

**Poco comunes:** insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia.

#### **Trastornos vasculares:**

**Poco comunes:** hematomas, hipertensión, hipotensión, rubefacción, enfriamiento periférico.

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

**Comunes:** epistaxis, disnea.

**Poco comunes:** tos, derrame pleural, dolor faringolaríngeo.

#### **Trastornos gastrointestinales:**

**Muy comunes:** náusea, vómito, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.

**Comunes:** distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales.

**Poco comunes:** hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, eructo, sequedad de boca.

**Raros:** colitis.

#### **Trastornos hepato biliares:**

**Comunes:** enzimas hepáticas elevadas.

**Poco comunes:** ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.

**Raros:** insuficiencia hepática.

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

**Muy comunes:** edema periorbital, dermatitis, eczema, rash.

**Comunes:** eritema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudación nocturna.

**Poco comunes:** petequia, contusión, aumento de la sudación, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queritosis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas.

**Raros:** angioedema, exantema vesicular, síndrome de Stevens-Johnson.

#### **Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y óseo:**

**Muy comunes:** espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético.

**Comunes:** tumefacción de las articulaciones. **Poco comunes:** clátrica, rigidez articular y muscular.

#### **Trastornos renales y urinarios:**

**Poco comunes:** insuficiencia renal, dolor renal, micción frecuente, hematuria.

#### **Trastornos del sistema reproductor y matrios:**

**Poco comunes:** ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal, menorragia, dolor del pezón, disfunción sexual.

#### **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**

**Muy comunes:** retención de líquidos y edema, fatiga.

**Poco comunes:** pirexia, debilidad, escalofríos.

**Poco comunes:** malestar, hemorragia.

**Raros:** anasarca.

#### **Otros:**

**Comunes:** aumento de peso.

**Poco comunes:** aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatinina-fosfoquinasa sanguínea, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea.

#### **Sobredosis:**

La experiencia sobre dosis de **Imatinib** mayores a 800 mg es limitada. En caso de sobredosificación se procederá a mantener en observación al paciente y se le aplicarán las medidas necesarias de soporte clínico. Hubo antecedentes de aumento de transaminasas hepáticas (Grado2), de creatinina plasmática (Grado 1), de bilirrubina (Grado 3) y ascitis, en un paciente que durante 6 días se administró erróneamente 1200 mg de **Imatinib** por día. El cuadro se revirtió al suspender la medicación después de una semana. El tratamiento se reinició nuevamente con dosis diaria de 400 mg, no observándose la aparición de los síntomas anteriormente descritos.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247/6666  
Hospital A. Posadas:  
(011) 4654-6648/4658-7777"

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

#### **Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C**

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

#### **Presentación:**

**Tagonib 100 comprimidos recubiertos:**

envases con 180 comprimidos recubiertos

**Tagonib 400 comprimidos recubiertos:**

envases con 30 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.186

**Director Técnico:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**Elaboración:** Arcos 2626, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. de Buenos Aires.

**Fecha de última revisión:** 15/09/06