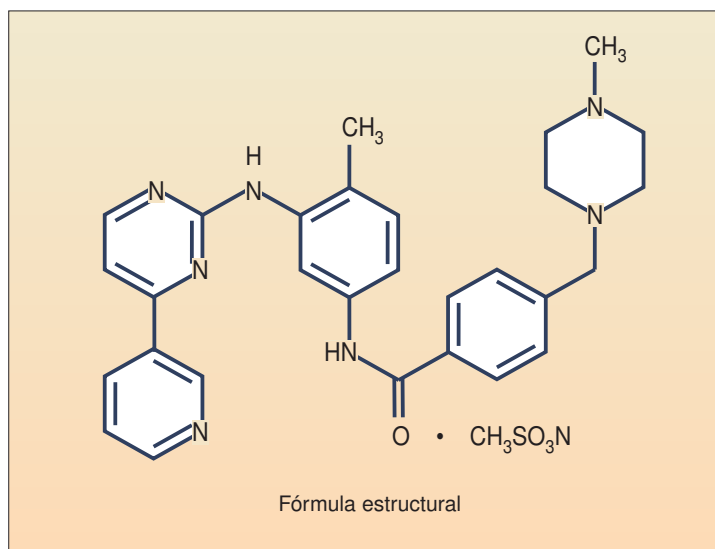


MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

Imatinib

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Imatinib es el primer inhibidor de la tiroquinasa disponible para uso clínico. Su acción principal radica en bloquear selectivamente la proliferación celular e inducir la apoptosis en las células que expresan cromosoma Philadelphia (Ph+) y albergan la tiroquinasa Bcr-Abl, anomalía causante de la leucemia mieloide crónica (LMC).

La LMC fue el primer cáncer vinculado casualmente a una anomalía genética. En 1969 se observó que un cromosoma anormal se asociaba a esta enfermedad. Se le denominó «cromosoma Philadelphia» por la ciudad en que fue descubierto. Esta anomalía es el resultado de una translocación o intercambio de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. El cromosoma Philadelphia está presente en el 95% de los pacientes con LMC, lo que lo convierte en caso patognómico de esta enfermedad. Además, está presente en las estirpes sanguíneas en la LMC, lo que indica que la transformación maligna se origina en la célula madre.

La LMC se caracteriza por la proliferación clonal de células madre mieloides malignas que da lugar a un número excesivo de células

mieloides en todas las fases de maduración. Pero, como también hay otras estirpes celulares no mieloides presentes, se considera que es una enfermedad cuyo origen es la célula madre hematopoyética primitiva.

La leucemia es responsable de aproximadamente el 3% de todos los cánceres humanos, con una incidencia mundial de aproximadamente 6 a 10 casos por 100.000 personas. Globalmente la LMC tiene una incidencia de 1-2 casos por 100.000 personas y es responsable del 15-20% de todas las leucemias del adulto.

El nuevo fármaco imatinib actúa sobre la causa molecular de la LMC y es un tratamiento oral eficaz y bien tolerado. Al inhibir sólo la causa específica de la enfermedad, cumple el objetivo del tratamiento dirigido a la causa molecular.

Imatinib está indicado para el tratamiento de los pacientes con LMC en crisis blástica en fase acelerada o en fase crónica después del fracaso del tratamiento con IFN-alfa.

Mecanismo de acción

Imatinib es un derivado de la 2-fenilaminopirimidina. Es una molécula pequeña antagonista con actividad frente a las tiroquinazas proteínicas y se eligió porque ejerce una inhibición potente y específica de Bcr-Abl.

Imatinib actúa específicamente bloqueando el lugar de unión para el ATP en la quinasa Abl, lo que inhibe la capacidad de ésta para transferir grupos fosfato desde el ATP y residuos de tirosina fosforilados de proteínas sustratos, lo que, a su vez, impide la transduc-

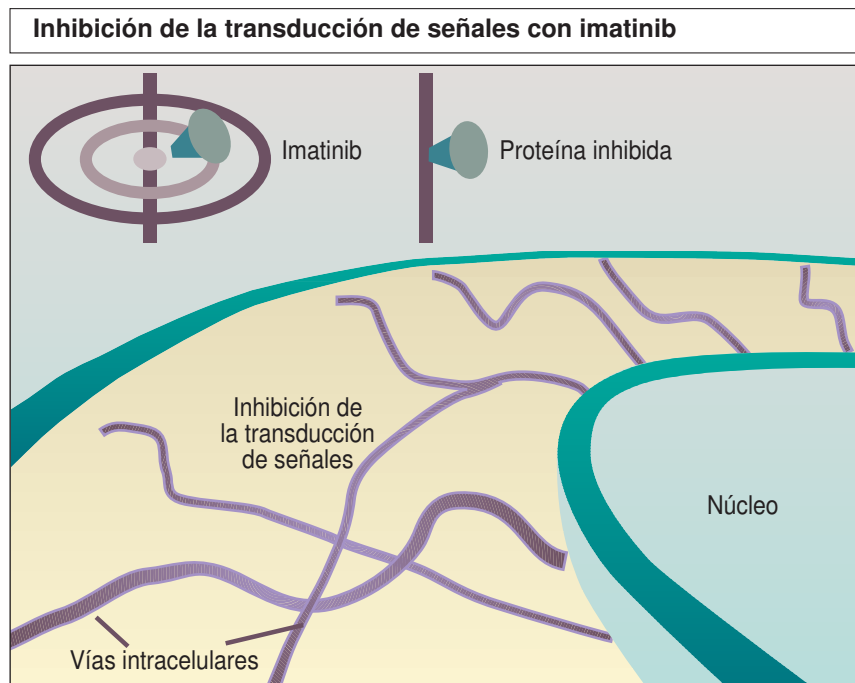
ción de las señales de energía necesarias para la proliferación celular y la apoptosis inducida por Abl. De este modo, la vía específica de transducción de señales activada anormalmente en el proceso de transformación leucémica resulta inactivada por imatinib, mientras que las vías normales no se ven afectadas. El Abl natural también es inhibido por imatinib, pero, debido a la redundancia en las vías de transducción de señales, no parece que este fenómeno altere los procesos normales desde el punto de vista clínico.

En ensayos *in vitro* se determinó la concentración de inhibidor que producía una reducción del 50% de la fosforilación de tirosina. Se ha demostrado que imatinib, además de ser un potente inhibidor de las tiroquinasas intracelulares Abl y Bcr-Abl, inhibe selectivamente otras dos tiroquinasas: el PDGF-R y c-Kit, el receptor del factor de las células madre.

Experimentos realizados *in vitro* con líneas celulares neoplásicas obtenidas de LMC humana demuestran que imatinib inhibe el crecimiento de las células Ph+ que expresan Bcr-Abl. No tiene un efecto significativo sobre las líneas celulares Bcr-Abl negativas. Cuando se cultivan en presencia de concentraciones crecientes de imatinib, las líneas celulares leucémicas Bcr-abl positivas muestran una inhibición de la proliferación dosis-dependiente, mientras que las líneas celulares tumorales Bcr-Abl negativas no se ven afectadas. Estos datos indican que la inhibición de la actividad tirosinquinasa de Bcr-Abl por parte de imatinib es específica y capaz de invertir el crecimiento de las células leucémicas Bcr-Abl positivas.

Farmacocinética

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en 591 pacientes y 33 personas sanas en dosis de 25 mg a 1.000 mg. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en la LMC. Se analizaron los perfiles farmacocinéticos plasmáticos el día 1 y el día 7 o el día 28, momento en el que las concentraciones plasmáti-



cas habían alcanzado el estado de equilibrio.

La absorción de imatinib es rápida, la concentración plasmática máxima se alcanza en una o 2 horas. La vida media es de 18 a 22 horas aproximadamente, lo que indica que la administración una vez al día es adecuada. Las concentraciones plasmáticas medias aumentan de forma proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas o múltiples de entre 25 mg y 1.000 mg. La cinética no cambia tras la administración de múltiples dosis y la acumulación es de 1,5 a 2,5 veces mayor en el estado de equilibrio cuando se administra una vez al día. La biodisponibilidad absoluta media de las formulaciones orales es > 97% aunque la disponibilidad sistémica varía, con un área bajo la curva de concentración/tiempo de entre el 40 y el 60% tras la administración de una dosis oral. Se cree que los efectos de la ingestión de alimentos o de la edad sobre la absorción del fármaco no son clínicamente significativos.

Hasta el 96% del agente circulante se une a proteínas plasmáticas, especialmente a albúmina y a 1-glucoproteína ácida, con poca unión a las lipoproteínas. Aproximadamente el 81% de imatinib o de sus metabolitos se elimina en 7 días. Imatinib se excreta principalmente

por las heces (68%) y una cantidad mucho menor por vía renal (13%). Debe usarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.

Farmacodinamia e interacciones

La respuesta absoluta se relaciona con la dosis usando las cifras de leucocitos como marcador de la actividad farmacodinámica. Se observó una disminución de los leucocitos el día 28 en todos los pacientes tratados con dosis > 400 mg/día.

Las sustancias que inhiben la actividad de la enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450 podrían disminuir el metabolismo y aumentar la concentración sérica de imatinib. En personas sanas, la administración concomitante de imatinib y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, produjo un aumento significativo de la exposición a imatinib. Las sustancias que inducen la CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones de imatinib.

La administración concomitante de imatinib y simvastatina aumentó al triple la concentración de ésta, por lo que debe prestarse atención a su administración simultánea. Asimismo, debe evitarse el uso concomitante de paracetamol.

Todavía no se dispone de estudios completos en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Seguridad y eficacia

Imatinib presenta en general una buena tolerancia y casi todos los efectos secundarios no hematológicos fueron de intensidad de grados 1-2. Los efectos secundarios no hematológicos más frecuentes relacionados con este fármaco fueron náuseas o vómitos, síntomas musculoesqueléticos (especialmente calambres musculares y mialgias), edema (sobre todo periorbitario) y erupción cutánea. De acuerdo con la toxicidad no hematológica, no se estableció una dosis máxima tolerada de imatinib.

Imatinib supone un avance significativo en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas y como primer tratamiento farmacológico que actúa a escala molecular y que se ha diseñado racionalmente para la LMC

En pacientes con LMC en fase crónica se observó una RH, definida como una reducción del 50% de la leucocitosis mantenida durante un mínimo de dos semanas, en todos los pacientes tratados con imatinib. Se observó una respuesta hematológica completa (RHC), definida como cifra normal de leucocitos y plaquetas mantenida durante un mínimo de 4 semanas, en el 98% de los pacientes tratados con > 300 mg/día en comparación con sólo el 38% de los pacientes tratados con dosis menores que 300 mg.

Las RH se produjeron semanas después de iniciar el tratamiento. También se observan RH en pacientes con crisis blástica o leucemia aguda Ph+ sin una relación dosis/respuesta evidente.

En el estudio en fase crónica se alcanzó una RC en el 54% de los pacientes tratados con dosis > 300 mg.

Conclusión

Imatinib ha demostrado ser un agente eficaz para pacientes con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica después del fracaso del tratamiento con IFN-alfa.

Imatinib supone un avance significativo en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas y como primer tratamiento farmacológico que actúa a escala molecular y que se ha diseñado racionalmente para la LMC. Gracias a su mecanismo de acción específico, imatinib constituye una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para pacientes con LMC Ph+ y establece un nuevo paradigma para el desarrollo futuro de nuevos fármacos. □



MediNait Jarabe

Alivia sintomático del dolor de cabeza, congestión nasal, estornudos, tos y malestar general presentes en el resfriado común y la gripe. Especialmente indicado para combatir la tos durante la noche.

Composición por 5 ml

Paracetamol	100 mg
Difenilamina, succinato	1,25 mg
Efedrina, sulfato	1,33 mg
Dextrometorfano, bromhidrato	2,5 mg

Excipientes (c.a.p. 5 ml): sacarosa (1,375 g), alcohol etílico (0,938 ml), óxido sódico hidratado, ácido cítrico hidratado, benzoato sódico, polietilenglicol 6000, glicerina, anisal, colorantes E 104, E 132, agua purificada.

Dosificación: Adultos: Desde 12 años, 30 ml (nivel superior del vaso dosificador) a la hora de acostarse. Niños: De 10 a 12 años, 15 ml (nivel inferior del vaso dosificador) a la hora de acostarse. Este preparado no debe administrarse a niños menores de 10 años sin haber consultado a su médico.

Efectos secundarios: En casos raros puede producir somnolencia, vértigo y aumento de la sedación, pero nunca con características de gravedad. Si los síntomas persisten o si se está tomando otros preparados, consulte a su médico.

Contraindicaciones: Insuficiencia hepática o renal. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No debe emplearse en casos de hipertensión, cardiopatías graves, diabetes o enfermedad tiroidea a menos que sea controlado por un médico.

Incompatibilidades: No se han descrito.

Forma farmacéutica y contenido del envase:

JARABE 120 ml y 180 ml V.A. ORAL

Título:

Procter & Gamble España, S.A.

Avda. del Partenón 16-18, Campo de las Naciones, 28042 Madrid.

Texto revisado: Julio 1996.

Reacciones adversas: La intoxicación masiva, debida al Paracetamol puede resultar en hepatotoxicidad, que no se manifiesta a veces hasta transcurrida más de una semana de la ingestión. Se recomienda estricta vigilancia clínica. Existe evidencia de que la administración de protectores hepáticos de tipo tóxico (difenilamina, acetilcisteína, etc) pueden minimizar el cuadro de hepatotoxicidad. A las dosis recomendadas, e incluso muy superiores a las mismas, no se han observado efectos tóxicos.

SIN RECETA MÉDICA

MediNait Jarabe 120 ml E.F.P.

P.V.P. I.V.A. 40% 4,15 eur.

MediNait Jarabe 180 ml E.F.P.

P.V.P. I.V.A. 40% 5,35 eur.