Aumento en la lacrimación	9,8	3,8	0	0
Alopecia	9,5	6,7	0	0
Flatulencia	8,9	9,6	0	0
Rash	8,9	5,2	0,9	0
Distensión abdominal	7,4	6,4	0,3	0,3
Dolor de espalda	7,4	7,2	0,3	0
Dolor en las extremidades	7,4	7,2	0,3	0
Hipocalemia	7,1	2,0	0,9	0,6
Depresión	6,8	6,4	0,9	0,6
Edema facial	6,8	1,2	0,3	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	6,5	7,5	0	0
Piel seca	6,5	5,2	0	0
Disgeusia	6,5	2,9	0	0
Dolor en el abdomen superior	6,2	6,4	0,3	0
Neuropatía periférica	5,9	6,4	0	0
Hipocalcemia	5,6	1,7	0,3	0
Leucopenia	5,0	2,6	0,3	0
Disminución en el recuento de plaquetas	5,0	3,5	0	0
Estomatitis	5,0	1,7	0,6	0
Infección del tracto respiratorio superior	5,0	3,5	0	0
Visión borrosa	5,0	2,3	0	0

[1] Todas las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥ 5% de los pacientes independientemente de la relación con el tratamiento. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se contabiliza sólo una vez en la categoría de la reacción adversa.

REACCIONES ADVERSAS INDEPENDIENTES DE LA RELACIÓN CON LA DROGA EN ESTUDIO. ESTUDIO 2[1]

Evento adverso	Grados CTC Todos (%)		Grados CTC 3 o mayor (%)	
	Imatinib 12 meses (n = 194)	Placebo 36 meses (n = 198)	Imatinib 12 meses (n = 194)	Placebo 36 meses (n = 198)
Pacientes con al menos un efecto adverso	99,0	100,0	20,1	32,8
Disminución de la hemoglobina	72,2	80,3	0,5	0,5
Edema periorbital	59,3	74,2	0,5	0,5
Aumento LDH	43,3	60,1	0	0
Diarrea	43,8	54,0	0,5	2,0
Náuseas	44,8	51,0	1,5	0,5
Espasmos musculares	30,9	49,0	0,5	1,0
Fatiga	48,5	48,5	1,0	0,5
Disminución en el recuento de glóbulos blancos	34,5	47,0	2,1	3,0
Dolor	25,8	45,5	1,0	3,0
Aumento de la creatinina	30,4	44,4	0	0
Edema periférico	33,0	40,9	0,5	1,0
Dermatitis	29,4	38,9	2,1	1,5
Aumento ASAT	30,9	37,9	1,5	3,0
Aumento ALAT	28,9	34,3	2,1	3,0
Disminución en el recuento de neutrófilos	24,2	33,3	4,6	5,1
Hipoproteinemia	23,7	31,8	0	0
Infección	13,9	27,8	1,5	2,5
Aumento de peso	13,4	26,8	0	0,5
Prurito	12,9	25,8	0	0
Flatulencia	19,1	24,7	1,0	0,5
Vómitos	10,8	22,2	0,5	1,0
Dispepsia	17,5	21,7	0,5	1,0
Hipoalbuminemia	11,9	21,2	0	0
Edema	10,8	19,7	0	0,5
Distensión abdominal	11,9	19,2	0,5	0
Cefalea	8,2	18,2	0	0
Aumento lacrimación	18,0	17,7	0	0
Artralgia	8,8	17,2	0	1,0
Aumento fosfatasa alcalina	10,8	16,7	0	0,5
Disnea	6,2	16,2	0,5	1,5
Mialgia	9,3	15,2	0	1,0
Disminución en el recuento de plaquetas	11,3	14,1	0	0
Aumento de la bilirrubina	11,3	13,1	0	0
Disgeusia	9,3	12,6	0	0
Parestesia	5,2	12,1	0	0,5
Visión borrosa	10,8	11,1	1,0	0,5
Alopecia	11,3	10,6	0	0
Disminución del apetito	9,8	10,1	0	0
Constipación	8,8	9,6	0	0
Pirexia	6,2	9,6	0	0
Depresión	3,1	8,1	0	0
Dolor abdominal	2,6	7,6	0	0
Conjuntivitis	5,2	7,6	0	0
Reacciones de fotosensibilidad	3,6	7,1	0	0
Vértigo	4,6	6,6	0,5	0
Hemorragia	3,1	6,6	0	0
Piel seca	6,7	6,1	0,5	0
Nasofaringitis	1,0	6,1	0	0,5
Palpitaciones	5,2	5,1	0	0

[1] Todas las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥ 5% de los pacientes independientemente de la relación con el tratamiento. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se contabiliza sólo una vez en la categoría de la reacción adversa.

Datos adicionales a partir de ensayos clínicos múltiples
Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante ensayos clínicos.

Desórdenes cardíacos
Estimados entre 0,1 - 1%: falla cardíaca congestiva, taquicardia, palpitaciones, edema pulmonar.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Desórdenes vasculares
Estimados entre 1 - 10%: enrojecimiento, hemorragia.
Estimados entre 0,1 - 1%: hipertensión, hipotensión, frialdad periférica, fenómeno de Raynaud, hematoma.

Test de laboratorio
Estimados entre 0,1 - 1%: aumento en la CPK sérica, aumento en la LDH.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: aumento amilasa sérica.

Dermatológicos
Estimados entre 1 - 10%: piel seca, alopecia, edema facial, eritema, reacción de fotosensibilidad.
Estimados entre 0,1 - 1%: dermatitis exfoliativa, erupción bullosa, desórdenes ungüeales, púrpura, psoriasis, rash pustular, contusión, aumento en la sudoración, urticaria, equimosis, aumento en la tendencia a las equimosis, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel, onicoclasis, foliculitis, petequias.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: rash vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración ungueal, edema angioneurótico, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica.

Desórdenes digestivos
Estimados entre 1 - 10%: distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, boca seca, gastritis.
Estimados entre 0,1 - 1%: úlcera gástrica, estomatitis, úlcera de boca, eructos, melena, esofagitis, ascitis, hematemesis, queilitis, disfasia, pancreatitis.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: colitis, íleo, enfermedad intestinal inflamatoria.

Desórdenes generales
Estimados entre 1 - 10%: debilidad, anasarca, escalofríos.
Estimados entre 0,1 - 1%: malestar.

Desórdenes hematológicos
Estimados entre 1 - 10%: pancitopenia, neutropenia febril.
Estimados entre 0,1 - 1%: trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfoadenopatías.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: anemia hemolítica, anemia aplásica.

Desórdenes hepatobiliares
Estimados entre 0,1 - 1%: hepatitis, ictericia.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: falla hepática y necrosis hepática [1].

Desórdenes de hipersensibilidad
Estimados entre 0,01 - 0,1%: angioedema.

Infecciones
Estimados entre 0,1 - 1%: sepsis, herpes simple, herpes zóster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: infección fúngica.

Metabólico y Nutricional
Estimados entre 1 - 10%: disminución de peso.
Estimados entre 0,1 - 1%: hipofosfatemia, deshidratación, gota, aumento en el apetito, disminución del apetito, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: hipercalemia, hipomagnesemia.

Músculo esquelético
Estimados entre 1 - 10%: edema en las articulaciones.
Estimados entre 0,1 - 1%: rigidez articular y muscular.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: debilidad muscular, artritis.

Sistema nervioso / Psiquiatría
Estimados entre 1 - 10%: parestesias, hipoestesias.
Estimados entre 0,1 - 1%: sincope, neuropatía periférica, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria, disminución de la libido, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: aumento de la presión intracraneal [1], estado confusional, convulsiones, neuritis óptica.

Renal
Estimados entre 0,1 - 1%: falla renal aguda, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria, dolor renal.

Reproductivo
Estimados entre 1 - 10%: aumento del tamaño mamario, menorragia, disfunción sexual, ginecomastia, disfunción eréctil, menstruaciones irregulares, dolor en el pezón, edema de escroto.

Respiratorio
Estimados entre 1 - 10%: epistaxis.
Estimados entre 0,1 - 1%: derrame pleural.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, dolor pleurítico, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Sentidos especiales
Estimados entre 1 - 10%: conjuntivitis, visión borrosa, edema palpebral, hemorragia conjuntival, ojo seco.
Estimados entre 0,1 - 1%: vértigo, tinitus, irritación ocular, dolor de ojo, edema orbitario, hemorragia de la esclerótica, hemorragia retinal, blefaritis, edema macular, pérdida de audición.
Estimados entre 0,01 - 0,1%: papiledema[1], glaucoma, cataratas.

[1] Incluidas algunas muertes.

EXPERIENCIA POS-COMERCIALIZACIÓN
Las siguientes reacciones adversas fueron informadas durante la fase de farmacovigilancia. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de origen incierto, no se puede estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición de la droga.
Desórdenes del sistema nervioso: edema cerebral[1].
Desórdenes oculares: hemorragia del humor vítreo.
Desórdenes cardiacos: pericarditis, taponamiento cardíaco[1].
Desórdenes vasculares: trombosis/embolia, shock anafiláctico.
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: falla respiratoria aguda[1], enfermedad del intersticio pulmonar.
Desórdenes gastrointestinales: íleo/obstrucción intestinal, hemorragia tumoral/necrosis tumoral, perforación gastrointestinal[1], diverticulitis.
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: queratosis liquenoide, liquen plano, necrolisis tóxica epidérmica, síndrome palmo - plantar.
Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo: necrosis avascular/osteonecrosis de cadera, miopatía/rabdomiolisis, retardo en el crecimiento de los niños.
Desórdenes en la reproducción: hemorragia en el cuerpo lúteo, hemorragia quística ovárica.

[1] incluidas algunas muertes.

PEDIATRÍA
Se demostró la seguridad y eficacia del imatinib en niños con LCM Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada.
No hay datos en niños menores de 2 años.
Como se observó en pacientes adultos, imatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral en pacientes pediátricos, con una C_{max} de 2 a 4 horas. El aclaramiento oral aparente fue similar a los valores de los adultos (11,0 l/hr/m² en niños vs. 10,0 l/hr/m² en adultos), como también una vida media (14,8 horas en niños vs. 17,1 horas en adultos). La dosis en niños, 260 mg/m² y 340 mg/m², alcanzó un ABC similar a la dosis de 400 mg en adultos. La comparación del ABC en el día 8 vs. día 1, con una dosis de 260 mg/m² y 340 mg/m², reveló una acumulación de la droga de 1,5 y 2,2 veces, respectivamente, luego de dosis repetidas. No se reportó un aumento en el ABC del imatinib en forma proporcional con el aumento en la dosis.

GERIATRÍA
En los estudios clínicos realizados en pacientes con LMC, aproximadamente el 20% de estos fueron mayores de 65 años. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad en pacientes mayores de 65 años, comparándolos con pacientes más jóvenes, con la excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia del imatinib fue similar en pacientes ancianos y jóvenes.
En un estudio llevado a cabo en pacientes con GIST (irresecable o metastásico), el 16% de los pacientes fueron mayores de 65 años. No se comunicaron diferencias en el perfil de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores de 65 años, cuando se los comparó con pacientes más jóvenes, pero hay que tener en cuenta, que el número de pacientes fue muy bajo para permitir un análisis formal.
En el estudio de adyuvancia en GIST, 221 pacientes (31%) fueron mayores de 65 años. No se reportaron diferencias en el perfil de seguridad entre los pacientes mayores de 65 años cuando se los comparó con los pacientes menores, a excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia del imatinib fue similar en pacientes mayores de 65 años, comparándolos con pacientes más jóvenes.

DETERIORO HEPÁTICO
Se investigaron los efectos del deterioro hepático sobre la farmacocinética del imatinib y su mayor metabolito, el CGP74588, en 84 pacientes con cáncer y con varios grados de deterioro hepático, en un rango de dosis de imatinib entre 100 a 800 mg. La exposición al imatinib y su metabolito (CGP74588), fue comparable entre los grupos de deterioro hepático leve y moderado con los pacientes con función normal. En la fase de meseta, la mediana de C_{max}/dosis y ABC/dosis para imatinib, aumento cerca del 63% y 45%, respectivamente, en pacientes con deterioro hepático severo comparados con aquellos que tenían función hepática normal. La mediana de C_{max}/dosis y ABC/dosis para el CGP74588, aumentó cerca de un 56% y 55%, respectivamente, en pacientes con deterioro hepático severo comparado con pacientes con función hepática normal.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL
Se evaluaron los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética del imatinib en 59 pacientes con cáncer y varios grados de deterioro renal. Se evaluaron los efectos sobre una dosis única y en fase de meseta, con un rango entre 100 y 800 mg/día. La mediana de exposición al imatinib (dosis normatizada de ABC) en pacientes con deterioro renal leve y moderado, aumentó entre 1,5 a 2 veces, comparado con los pacientes con función renal normal. El ABC no aumentó con dosis mayores de 600 mg en pacientes con deterioro renal moderado. Dos pacientes con deterioro renal severo que recibieron dosis de 100 mg/día, su exposición fue similar a aquellos pacientes con función renal normal, que recibieron dosis de 400 mg/día. Es necesaria la disminución de la dosis en los pacientes con deterioro renal moderado y severo.

SOBREDOSIFICACIÓN
Es limitada la experiencia clínica con dosis de imatinib mayores de 800 mg. Existen casos aislados de sobredosis en donde el paciente debe ser observado y tomarse las medidas de soporte adecuado.
Sobredosis en adultos
Los eventos observados en diferentes intervalos de dosis fueron los siguientes:
Entre 1.200 a 1.600 mg (la duración varió en 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, rash eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.
Entre 1.800 a 3.200 mg (hasta 3.200 mg/día, durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento en la CPK, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal.
Única dosis de 6.400 mg, se reportó en la literatura el caso de un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón de la cara, disminución en el recuento de neutrófilos, aumento en las transaminasas.
Entre 8 a 10 g en una única dosis: se reportaron vómitos y dolor gastrointestinal.
Un paciente con crisis blástica experimentó aumento en la creatinina sérica de grado 1, ascitis y aumento en los valores de transaminasas de grado 2 y un aumento de la bilirrubina de grado 3, luego de tomar en forma inadvertida 1.200 mg de imatinib por día durante 6 días. La terapia fue temporariamente suspendida hasta la completa reversión de todas las anormalidades, lo que ocurrió en una semana. El tratamiento se reinició con una dosis de 400 mg/día, sin recurrencia de las reacciones adversas. Otro paciente desarrolló calambres musculares severos luego de una dosis de imatinib de 1.600 mg/día durante 6 días. Luego de la interrupción del tratamiento, se observó la completa resolución de los calambres musculares. Se reinstauró el tratamiento. Otra paciente, a quien se le había indicado una dosis de 400 mg/día, tomó 800 mg de imatinib en el primer día y 1.200 mg en el día 2. El tratamiento fue suspendido, y no se observaron reacciones adversas. La paciente reinició la terapia.
Sobredosis en pediatría
Se reportaron dos pacientes, uno de 3 años que fue expuesto a una dosis de 400 mg, que presentó como reacciones adversas: vómitos, diarrea y anorexia y otro niño, de la misma edad, que fue expuesto a una sola dosis de 980 mg, que tuvo como efectos adversos disminución en el recuento de glóbulos blancos y diarrea.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

PRESENTACIONES
Clinid® 100 mg: Envase conteniendo 180 comprimidos recubiertos.
Clinid® 400 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad excesiva.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE
BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Laboratorio Varifarma S.A., Ernesto de las Carreras 2469/71, Beccar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina; para Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, Buenos Aires, Argentina. **Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A.**, Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57195.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Ecuador: Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

Laboratorios Bagó S.A.

Código: 130-PR420-18
Fecha de última revisión: Junio 2018

Clinid®
Imatinib
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta médica

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:

Clinid®	100 mg	400 mg
Imatinib (como mesilato)	100 mg	400 mg
Lactosa monohidrato	74,25 mg	297 mg
Croscarmelosa sódica	16,25 mg	65 mg
Celulosa microcristalina PH200	32,5 mg	130 mg
Estearato de magnesio	3,75 mg	15 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,75 mg	15 mg
Opadry II Blanco	7,289 mg	29,157 mg
Laca D&C Amarillo N°10	0,051 mg	0,204 mg
Laca FD&C Azul N°1	0,160 mg	0,639 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa
Código ATC: LO1XE01.

INDICACIONES
Clinid® está indicado, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica, tanto en población adulta como pediátrica, recientemente diagnosticada.
Clinid® está indicado, en pacientes con LMC Ph+ en crisis blástica, fase acelerada o fase crónica, luego de la falla del tratamiento con interferón alfa.
Clinid® está indicado, en pacientes pediátricos con LMC Ph + con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes a la terapia con interferón alfa. No hay ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos que demuestren beneficios clínicos, tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph + refractarios o con recaída.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con síndrome mielodisplásico (SMD)/síndrome mieloproliferativo (SMP), que estén asociados con rearreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (delección del alelo CHIC2 demostrado por análisis mutacional o FISH) y en pacientes con síndrome hipereosinofílico o LEC en los que la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα fuese negativa o desconocida.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DP) irresecable, recurrente y/o metastásico.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con tumores de estroma gastrointestinal (GIST), metastático maligno y/o Kit positivo (CD117) no resecable.
Clinid® está indicado, en pacientes adultos con GIST, Kit positivo (CD117), luego de una resección completa con criterio adyuvante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
El imatinib es una molécula inhibidora de la proteína tirosina quinasa. Actúa inhibiendo la tirosina quinasa del Bcr-Abl, una tirosina quinasa anormal, creada por el cromosoma Philadelphia. El imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, como también, en las células leucémicas frescas de la LMC con el cromosoma Ph+. El imatinib inhibe la formación de las colonias en ensayos, *ex vivo*, utilizando muestras de sangre periférica y médula ósea. El imatinib inhibe *in vivo* el crecimiento del tumor en modelos murinos con células Bcr-Abl transfectadas, como también, en las líneas de células leucémicas Bcr-Abl positivas derivadas de pacientes con LMC en crisis blástica.
El imatinib, además, es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y del factor de células madre (SCF), c-kit e inhibe al PDGF y SCF mediado por eventos celulares. El imatinib inhibe *in vitro* la proliferación e induce a la apoptosis en las células del GIST, quienes expresan una mutación de activación en el c-kit.
Farmacocinética
Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos del imatinib, en voluntarios sanos y con pacientes en un rango de dosis entre 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o en el día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado de meseta.
Absorción
Luego de la administración oral, se observó una buena absorción del imatinib obteniéndose una C_{max} entre 2 - 4 horas luego de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media fue del 98%. Las medidas farmacocinéticas del imatinib fueron similares en pacientes con LMC y GIST. Luego de la administración oral en voluntarios sanos, la vida media de eliminación del imatinib y su metabolito activo, el derivado N - dimetil (CGP74588), fue de 18 y 40 horas, respectivamente. El área bajo la curva media (ABC) del imatinib, se incrementó en forma proporcional con el aumento de la dosis, en un rango de dosis entre 25 mg a 1000 mg. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética cuando se administró el imatinib en dosis repetidas. La acumulación fue entre 1,5 a 2,5 veces en el estado de meseta.
Distribución
La unión a proteínas plasmáticas, *in vitro*, en concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, fue de aproximadamente el 95%, siendo las proteínas más importantes, la albúmina y la glicoproteína α1-ácida, con una pequeña unión a lipoproteínas.
Metabolismo
La enzima más importante responsable del metabolismo del imatinib es la CYP3A4. Otras enzimas del sistema de la citocromo P450, como la CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, tienen un rol menor en el metabolismo. El principal metabolito activo circulante en los humanos es el derivado piperazina N-desmetilado, que se genera principalmente a través de la CYP3A4. Este presenta *in vitro* una potencia similar al imatinib. El ABC plasmática de este metabolito es cerca del 15% del ABC del imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito piperazina N-desmetilado (CGP74588), es similar al del compuesto principal. Estudios en microsomas hepáticos demostraron que el imatinib es un potente inhibidor competitivo de la CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5 con valores de Ki de 27; 7,5 y 8 µM, respectivamente.
Eliminación
La eliminación del imatinib se realiza preferentemente por heces en forma de metabolitos. Basándose en la recuperación de los compuestos, luego de la administración oral del imatinib radiomarcado ^{14}C, aproximadamente el 81% de las dosis se elimina dentro de los 7 días, en materia fecal (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis). Se halló el imatinib sin cambios en un 25% de la dosis (5% en orina y 20% en materia fecal).
El aclaramiento del imatinib, en un paciente de 50 años y con un peso de 50 kg, es de 8 l/h, mientras que para un paciente de la misma edad, pero de 100 kg, el aclaramiento puede aumentar a 14 l/h. En el aclaramiento, la variabilidad entre pacientes fue del 40%, lo que no justifica un ajuste en la dosis inicial, basada en el peso corporal y/o edad, pero indica la necesidad de una estrecha vigilancia de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
El sexo de los individuos no afecta la farmacocinética del imatinib.
La influencia de la edad sobre la farmacocinética del imatinib demostró no ser relevante. El mismo se absorbe en forma rápida luego de la administración oral a pacientes pediátricos, al igual que en pacientes adultos, con una C_{max} entre las 2 y las 4 horas. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m²/día logra idéntica exposición a la que se observó con la dosis de 400 mg y 600 mg en los adultos. La comparación del $ABC_{(0-24)}$ del día 8 respecto al día 1 de la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación del fármaco de 1,7 veces.
El imatinib y sus metabolitos no se excretan en forma significativa por orina, por lo que no se observan diferencias en la excreción urinaria entre pacientes con insuficiencia renal leve y pacientes con función renal normal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas o sarcomas.
La dosis prescripta debe ser administrada por vía oral, junto a las comidas y con un vaso grande de agua. Las dosis de 400 o 600 mg deben ser administradas una vez por día, mientras que la dosis de 800 mg debe administrarse mediante dos tomas diarias de 400 mg. En niños, la dosis del imatinib, puede administrarse una vez por día o dividirse en dos, una toma por la mañana y otra por la noche. No hay experiencia con el imatinib en niños menores de dos años de edad.
En aquellos pacientes con imposibilidad para deglutir, los comprimidos recubiertos se pueden dispersar en un vaso de agua o jugo de manzana. El número requerido de comprimidos se deben colocar en un adecuado volumen de líquido (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para el comprimido de 400 mg) revolviendo con una cuchara. La suspensión debe ser administrada de forma inmediata, luego de la completa desintegración del o los comprimidos. Para dosis diarias de 800 mg o superiores, la administración debe realizarse con un comprimido de 400 mg, para disminuir la exposición al hierro.
El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Importante: Los comprimidos de **Clinid®** no deben ser aplastados. Evítese el contacto de los comprimidos aplastados con la piel o membranas mucosas. De ocurrir este contacto, lave generosamente la zona afectada. El personal a cargo de la administración del medicamento, debe evitar la exposición, con los comprimidos aplastados.

POSOLOGÍA
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg/día en pacientes adultos en fase crónica de LMC y de 600 mg/día en pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica.
En pacientes adultos con LMC en fase crónica, la dosis se puede aumentar de 400 mg a 600 mg, y de 600 mg a 800 mg (400 mg dos veces por día) en pacientes adultos en la fase acelerada o en crisis blástica. Este último se debe considerar, en pacientes con ausencia de reacciones adversas severas a la droga y neutropenia o trombocitopenia severa no relacionada con la leucemia, en las siguientes situaciones: progresión de enfermedad (cualquier tiempo), falla para lograr una respuesta hematológica satisfactoria luego de 3 meses de tratamiento, falla para lograr una respuesta citogenética luego de 6 a 12 meses de terapia, o la pérdida de una respuesta hematológica o citogenética previamente lograda.
Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica
La dosis recomendada de **Clinid®** en niños con LMC Ph+ recientemente diagnosticada, es de 340 mg/m²/día (sin exceder los 600 mg).
LLA Ph+
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 600 mg/día para pacientes adultos con LLA Ph+ recaída o refractaria.
Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg para pacientes adultos con SMD / SMP.
Mastocitosis sistémica agresiva
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación D816V c-Kit. Si se desconoce el estado mutacional o no está disponible, se puede considerar el tratamiento con **Clinid®** en pacientes con MSA, que no responden satisfactoriamente a otras terapias. En pacientes con MSA con eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα, se recomienda una dosis de inicio de 100 mg/día. En aquellos pacientes con ausencia de reacciones adversas a las drogas y con una insuficiente respuesta a la terapia, se puede considerar el aumento de la dosis de 100 mg a 400 mg.
Síndrome hipereosinofílico y/o leucemia eosinofílica crónica
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg/día en pacientes adultos con SHE/LEC. En pacientes que sean portadores de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα, se recomienda una dosis de inicio de 100 mg/día. Se debe considerar el aumento de 100 mg a 400 mg en aquellos pacientes en ausencia de reacciones adversas a la droga, si las evaluaciones demuestran una respuesta a la terapia insuficiente.
Dermatofibrosarcoma protuberans
La dosis recomendada de **Clinid®** en pacientes con DP es de 800 mg/día.
GIST metastásico o irresecable
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg/día para pacientes adultos con GIST irresecable o metastásico. Se puede considerar un aumento a 800 mg/día (400 mg dos veces por día), de estar clínicamente indicado en pacientes con claros signos de progresión de enfermedad y ante la ausencia de reacciones adversas a la droga.
GIST - adyuvancia
La dosis recomendada de **Clinid®** es de 400 mg/día como tratamiento en adyuvancia en aquellos pacientes con resección completa del GIST. En ensayos clínicos, la duración de la terapia fue de uno y tres años. Se desconoce el tiempo óptimo de duración del tratamiento.

AJUSTE DE DOSIS
Terapia concomitante con inductores de la CYP3A4
Debe evitarse, en forma concurrente, el uso de inductores de la CYP3A4. Algunos de estos inductores son: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifampicina, fenobarbital. Si los pacientes deben recibir estos medicamentos en forma concurrente, basándose en estudios de farmacocinética, se debe aumentar la dosis de imatinib por lo menos en un 50%, y se debe monitorear estrechamente la respuesta clínica.
Deterioro hepático
No requieren ajuste de dosis los pacientes con deterioro hepático leve y moderado. Deben ser tratados con la dosis recomendada. Se recomienda una disminución del 25% en pacientes con deterioro hepático severo.
Deterioro renal
Los pacientes con deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina (CrCl= 20 - 39 ml/min) deben tener una disminución en la dosis de **Clinid®** del 50% (dosis recomendada de inicio), mientras que las futuras dosis se pueden aumentar según la tolerancia del paciente. En pacientes con deterioro renal moderado no se recomiendan dosis mayores de 400 mg. El imatinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro renal severo.
Ajuste de dosis en pacientes con reacciones adversas no hematológicas y hepatotoxicidad
Clinid® debe interrumpirse si los valores de bilirrubina son 3 veces mayores que el límite superior normal (LSN) o si las transaminasas hepáticas son >5 LSN. El tratamiento puede retomarse cuando los valores de bilirrubina sean <1,5 x LSN y el de transaminasas <2,5 x LSN. En pacientes adultos, el tratamiento con imatinib puede continuar, pero con una disminución de la dosis diaria (p.ej. 400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg o 800 mg a 600 mg). En pacientes pediátricos, las dosis diarias se deben disminuir en similares circunstancias de 340 mg/m²/día a 260 mg/m²/día. De presentarse reacciones severas no hematológicas (hepatoxicidad severa o retención hídrica severa), **Clinid®** debe discontinuarse hasta que el evento sea resuelto. A partir de entonces, el tratamiento puede ser reiniciado, dependiendo esto de la severidad inicial del evento.
Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas
Se recomienda una disminución de la dosis o interrupción del tratamiento en caso de neutropenia y trombocitopenia severa.

Mastocitosis agresiva sistémica asociada con eosinofilia (dosis de inicio 100 mg)	RAN <1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas <50 x 10^9/l	1. Suspender **Clinid®** hasta que el RAN ≥1,5 x 10^9/l y las plaquetas ≥75 x 10^9/l. 2. Reiniciar el tratamiento con **Clinid®** a la dosis previa (la dosis antes de la reacción adversa).
Síndrome hipereosinofílico / LEC con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (dosis de inicio 100 mg)	RAN <1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas <50 x 10^9/l	1. Suspender **Clinid®** hasta que el RAN ≥1,5 x 10^9/l y las plaquetas ≥75 x 10^9/l. 2. Reiniciar el tratamiento con **Clinid®** a la dosis previa (la dosis antes de la reacción adversa).
LMC en fase crónica Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo, Síndrome hipereosinofílico / LEC / GIST (dosis de inicio 400 mg)	RAN <1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas <50 x 10^9/l	1. Suspender **Clinid®** hasta que el RAN ≥1,5 x 10^9/l y las plaquetas

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

ADVERTENCIAS
Cuando se administra **Clinid®** conjuntamente con otras medicaciones hay potencialmente una interacción medicamentosa.

Edema y retención de líquidos
El imatinib se asocia en forma frecuente con edemas y ocasionalmente con una severa retención de líquidos. Los pacientes deben ser pesados y monitoreados regularmente para evaluar signos y síntomas de retención de líquidos. Un inesperado aumento de peso debe ser investigado e instaurarse el tratamiento apropiado. En estudios con pacientes con LMC, la probabilidad de edema fue mayor con dosis altas de imatinib y edad superior a 65 años. Se reportó edema superficial severo en el 1,5% de los pacientes con LMC de reciente diagnóstico y entre 2 a 6% en otros pacientes adultos con LMC. Se comunicaron, en pacientes con diagnóstico de LMC y en tratamiento con imatinib, derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, en un porcentaje del 1,3% (de reciente diagnóstico) y entre un 2-6% de otros pacientes adultos con diagnóstico de LMC bajo tratamiento con imatinib. Se informó entre un 9 y un 13,1% de retención hídrica severa en pacientes con GIST en tratamiento con imatinib.

Toxicidad hematológica
El tratamiento con imatinib se asoció con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Por ese motivo, se aconseja realizar recuentos hematológicos en forma semanal durante el primer mes, cada quince días en el segundo mes y luego en forma periódica, según la indicación clínica (por ejemplo, cada 2 a 3 meses). En pacientes con LMC, la aparición de citopenias depende del estadio de la enfermedad y es más frecuente en pacientes en la fase acelerada o crisis blástica que durante la fase crónica. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades más frecuentes a nivel de citopenias (grado 3/4) fueron: neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas ocurren generalmente durante los primeros meses del tratamiento.

Disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardiaca congestiva severa.
Se comunicó en pacientes bajo tratamiento con imatinib, disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardiaca congestiva severa. La mayoría de los pacientes tenían otras comorbilidades y factores de riesgo, como edad avanzada y antecedentes médicos de enfermedad cardíaca. En un ensayo clínico aleatorio, en fase III, en 1106 pacientes con diagnóstico de LMC Ph + (reciente), en fase crónica, se reportó 0,7% de disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca severa vs. 0,9% en pacientes en la rama de interferón y arabinósido de citosina (ARA - C).
Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para enfermedad cardíaca o historia de falla renal deben ser cuidadosamente monitoreados. Cualquier paciente con signos o síntomas de falla cardiaca o renal debe ser evaluado y tratado.

Hepatotoxicidad
Durante el tratamiento con imatinib se comunicaron episodios de hepatotoxicidad, ocasionalmente severos. Algunos casos de falla e injuria hepática severos requirieron trasplante hepático (en tratamientos de corto y largo plazo). Se deben monitorear los parámetros de función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes del inicio de la terapia y luego mensualmente o según esté clínicamente indicado. De presentarse alteraciones en los valores de laboratorio, se recomienda la interrupción del **Clinid®** o la disminución de la dosis.
Se reportaron casos de aumento en las transaminasas e hiperbilirrubinemia, cuando se administró el imatinib y quimioterapia en forma concurrente. Adicionalmente, se han informado eventos de falla hepática aguda.
Se recomienda el monitoreo de la función hepática.

Hemorragia
En ensayos clínicos con pacientes con LMC de reciente diagnóstico, 1,8% de éstos tuvieron hemorragia grado 3/4. En un estudio de fase III, con pacientes con GIST irresecable o metastásico, en 211 pacientes (12,9%) se reportó hemorragia grado 3/4 en cualquier sitio. En la misma patología, pero un ensayo en fase II, 7 pacientes (5%) tuvieron un total de 8 episodios de hemorragia grado 3/4: gastrointestinal 3 pacientes e intra tumoral 3 pacientes o ambas (un paciente). El tumor de localización gastrointestinal puede ser fuente de hemorragias gastrointestinales; por tal motivo, los pacientes deben ser monitoreados por síntomas gastrointestinales al comienzo de la terapia.

Desórdenes gastrointestinales
El imatinib se asoció, en algunas ocasiones, con irritación gastrointestinal. Por lo que se aconseja tomar **Clinid®** con alimentos y un vaso grande de agua, para minimizar éste problema. Existen reportes, poco frecuentes de perforación gastrointestinal que incluyen casos fatales.

Toxicidad cardiaca hipereosinofílica
Los pacientes afectados con enfermedades cardíacas o con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos o síntomas de falla cardíaca deberá ser evaluado y tratado.
En pacientes con SHE y compromiso cardíaco, la aparición de episodios de disfunción del ventrículo izquierdo/shock cardiogénico se asociaron al inicio del tratamiento con el imatinib. Esta situación puede ser reversible con la administración de corticoides sistémicos, medidas de soporte cardíaco y la interrupción temporaria del imatinib. La SMD/SMP y a la MSA se relacionaron también con altos valores de eosinófilos. Se debe considerar en los pacientes con LEC /SHE y en pacientes con SMD/SMP o MSA la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica. Si estos son anormales, se debe considerar la administración profiláctica de esteroides sistémicos (1 - 2 mg/kg) por una o dos semanas, en forma concurrente con el imatinib.

Toxicidad dermatológica
Se comunicaron reacciones dérmicas bullosas, como el síndrome de Stevens - Johnson y eritema multiforme. En algunos casos de reacciones dermatológicas bullosas, que se reportaron durante el periodo de farmacovigilancia, una reacción dermatológica recurrente fue observada luego de la reexposición. Existen, otros reportes, donde los pacientes fueron sometidos a una reexposición del imatinib, con buena tolerancia. En esas circunstancias, la repetición del imatinib debe ser con dosis menores a la que el paciente estaba recibiendo cuando ocurrió el efecto adverso. Además, algunos pacientes recibieron en forma concomitante tratamiento con corticosteroides o antihistamínicos.

Hipotiroidismo
Se reportaron casos de hipotiroidismo, en pacientes con antecedentes de tiroidectomía bajo terapia de reemplazo con levotiroxina, durante el tratamiento con imatinib. Por lo que se recomienda en estos pacientes, el monitoreo de los valores de TSH.

Síndrome de lisis tumoral
Se comunicaron episodios de síndrome de lisis tumoral, en pacientes en tratamiento con imatinib que en algunos casos fueron fatales. Los tumores tratados fueron: LMC, GIST, LLA y LEC. Tienen riesgo de padecer esta patología, pacientes con alta tasa de proliferación o alta carga tumoral, previa al inicio del tratamiento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados debiendo tomarse las medidas apropiadas. Se recomienda antes del inicio del tratamiento con imatinib, la corrección del cuadro de hidratación y la terapia de los altos valores de ácido úrico, ante la eventual aparición de este síndrome.

PRECAUCIONES
Niños y adolescentes
Se reportó retardo en el crecimiento en niños y pre-adolescentes que fueron tratados con imatinib. Se desconocen los efectos del imatinib a largo plazo sobre el crecimiento. Por este motivo, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños en tratamiento con imatinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas
Se comunicó en pacientes que recibieron tratamiento con imatinib accidentes automovilísticos. Si bien en la mayoría de estos reportes el imatinib no fue sospechoso de la causas de estos accidentes, los pacientes deben ser informados que pueden sufrir efectos adversos, como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con imatinib. Por tal motivo, se recomienda cautela mientras el paciente conduce un vehículo u opera alguna maquinaria.

Controles de laboratorio
Durante el tratamiento con **Clinid®** deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos. El tratamiento con imatinib en pacientes con LMC, se asoció con neutropenia y/o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con **Clinid®** puede ser interrumpido o la dosis disminuida.
La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes en tratamiento con **Clinid®**.
Tanto el imatinib como sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el aclaramiento de creatinina (CrCl) disminuye con la edad y que ésta no afecta en forma significativa la cinética de imatinib. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática al imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida alfa, que se une al imatinib. No existe una correlación entre la exposición a imatinib y el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, puede reducirse la dosis inicial del imatinib en caso de intolerancia.

INTERACCIONES
Fármacos que reducen las concentraciones de imatinib en plasma.
El tratamiento previo en voluntarios sanos con múltiples dosis de rifampicina seguidas de una sola dosis de imatinib, aumentó el aclaramiento del imatinib en 3,8 veces, con una disminución significativa ($p<0,05$) en la C_{max} y el ABC.
Hallazgos similares se observaron en pacientes que recibieron imatinib (400 - 1.200 mg/día) en forma concurrente con drogas antiepilépticas (carbamazepina, oxicarbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona). La dosis media normatizada del ABC del imatinib, en los pacientes que recibieron drogas antiepilépticas, disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no las recibieron.
Se reportó una disminución del 30% en el ABC del imatinib, cuando éste se administró en forma concurrente con la hierba de San Juan.
Se deberían considerar medicaciones alternativas (agentes con un menor potencial de inducción enzimática) cuando están indicados la rifampicina u otros inductores de la CYP3A4. Se recomienda una dosis de imatinib de 1.200 mg/día (600 mg dos veces por día), cuando éste se administra en forma concurrente con fuertes inductores de la CYP3A4.

Fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de imatinib en plasma
Se informó un aumento significativo en la exposición de imatinib (Cmax en un 26% y ABC en un 40%) en voluntarios sanos cuando el mismo se administró con una sola dosis de ketoconazol. Se recomienda precaución cuando el imatinib se administra con inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones de imatinib por lo que debe ser evitado. Las sustancias que inhiben la actividad de la citocromo P450 (CYP3A4) pueden disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.

Fármacos que pueden alterar su concentración plasmática en presencia de imatinib
Se comunicó un aumento en la C_{max} (2 veces) y ABC (3,5 veces) de la simvastatina, cuando ésta se administró con el imatinib, lo que sugiere la inhibición de la CYP3A4 por parte del imatinib. Se recomienda un particular cuidado cuando se administra imatinib con substratos de la CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, diergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozide, quinidina, sirolimus y tacrolimus).
Se reportó que el imatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (p.ej.: triazol, benzodiazepinas, bloqueantes del calcio dihidropiridinas, ciertos inhibidores de la HMG-CoA, etc.).
Se sugiere que los pacientes que requieran anticoagulación, reciban heparina de bajo peso molecular o heparina estándar, dado que la warfarina es metabolizada por la CYP2C9 y CYP3AR. Se informó un aumento en la C_{max} y ABC del metoprolol (aproximadamente un 23%) lo que sugiere que el imatinib tiene un potente efecto inhibitorio sobre el metabolismo mediado por el CYP2D6. No es necesario el ajuste de la dosis, sin embargo se recomienda tener cierta precaución cuando el imatinib se administra con substratos de la CYP2D6 con estrecha ventana terapéutica.

Interacción con paracetamol
El imatinib inhibe la vía de la O - glucuronidación (Ki 58,5 µM) del paracetamol *in vitro*. La coadministración de imatinib (400 mg/día durante 8 días) con paracetamol (1.000 mg en una sola dosis, durante 8 días), en pacientes con LMC, no provocó cambios en la farmacocinética de éste último. Los parámetros farmacocinéticos del imatinib no fueron alterados con dosis únicas de paracetamol. No hay datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso concurrente del imatinib > 400 mg/día o el uso crónico concomitante de paracetamol e imatinib.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD
Se observó, en estudios de carcinogenicidad en ratas, que recibieron dosis de imatinib de 15, 30 y 60 mg/kg/día una disminución estadísticamente significativa en la longevidad de los machos con dosis de 60 mg/kg/día y de las hembras con dosis ≥ 30 mg/kg/día.
Los órganos blanco para los cambios neoplásicos fueron: riñones (túbulo renal y pelvis renal), vejiga, uretra, glándula prepucial y clitoriana, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago. No se observaron lesiones neoplásicas con dosis de 30 mg/kg/día en los riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, glándula paratiroides, glándula suprarrenal y estómago; y con dosis de 15 mg/kg/día en la glándula del prepucio y clítoris. Se reportó carcinoma/papiloma de la glándula del prepucio y clítoris con la dosis de 30 y 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente entre el 0,4 a 4 o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria (basándose en el ABC) de la dosis de 400 mg/kg/día o 800 mg/kg/día, respectivamente; y entre 0,4 a 3,0 de la exposición diaria en niños (basándose en el ABC) de una dosis de 340 mg/m².
Se observó con dosis de 60 mg/kg/día carcinoma/adenoma del túbulo renal, neoplasia de las células transicionales de la pelvis renal, papilomas de las células transicionales de la vejiga y uretra, adenoma de las glándulas paratiroides, tumores medulares malignos y benignos de la glándula suprarrenal y papiloma/carcinoma del estómago no glandular. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos de carcinogenicidad en las ratas con respecto a los humanos.
Se comunicaron efectos genotóxicos positivos cuando se utilizó imatinib en ensayos con células mamíferas, *in vitro*, (ovario de hámster chino) y para clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. El imatinib no fue genotóxico cuando se testeó en ensayos celulares bacterianos (*in vitro*), en ensayos celulares con células de mamífero (*in vitro* - linfoma de ratón) e *in vitro* (ensayo de micrónucleo de ratón).
Se reportó, en un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de motilidad del esperma con una dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a 3/4 de la dosis máxima clínica de 800 mg, en base a la superficie corporal). No se reportó este efecto con dosis ≤20 mg/kg.
Cuando se administraron dosis a ratas hembras 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. Con la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales pos-implantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó con dosis ≤20 mg/kg.
Se realizó un estudio de desarrollo pre y pos-natal en ratas hembra donde recibieron una dosis de imatinib de 45 mg/kg (aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima, basándose en el área de superficie corporal), desde el sexto día gestacional hasta el final de la lactancia, observándose una sangrado vaginal en los días 14 y 15 de la gestación.
Se observó en la primera generación de crías con el mismo nivel de dosis, una disminución en el peso corporal desde el nacimiento hasta que fueron sacrificadas. En estas crías no fue afectada la fertilidad, pero se observaron efectos sobre la reproducción con dosis de 45 mg/kg/día, incluidos el aumento del número de resorciones y la disminución del número de fetos viables.
No se realizaron estudios en hombres que reciberon tratamiento con imatinib y si estos tenían alguna afección sobre la fertilidad o espermatogénesis. Deben consultar con su médico, los pacientes varones preocupados por su fertilidad y en tratamiento con imatinib.

EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo. Categoría D
El imatinib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Hay reportes pos-mercadeo sobre abortos espontáneos y anomalías congénitas, en mujeres que recibieron imatinib. El imatinib fue teratogénico en ratas cuando se les administró durante la organogénesis en una dosis aproximadamente igual a la dosis humana máxima - 800 mg/día - basándose en el área de superficie corporal. Dentro de los efectos teratogénicos se incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia o disminución de los huesos frontales y ausencia de los huesos parietales. Se observaron pérdidas pos-implantación en ratas hembras cuando se les administró imatinib en una dosis, aproximadamente, la mitad de la dosis humana máxima (800 mg/día), basándose en el área de superficie corporal.
No hay estudios clínicos adecuados ni bien controlados realizados con imatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres deben ser informadas para que eviten el embarazo mientras estén en tratamiento con imatinib.
Se recomienda, que las mujeres sexualmente activas y con potencial reproductivo, en tratamiento con imatinib, utilicen un sistema de contracepción altamente efectivo. Si ésta droga se utiliza durante el embarazo o la mujer se embaraza durante el tratamiento, se debe comunicar a la paciente los potenciales riesgos que pueden afectar al feto.

Lactancia
Se desconoce si el imatinib o sus metabolitos se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche, y por las potenciales reacciones adversas serias del imatinib en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la medicación, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS
Habida cuenta que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones muy amplias, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden ser directamente comparadas con las tasas de otros ensayos clínicos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Leucemia mielocítica crónica
La mayoría de los pacientes tratados con imatinib experimentaron reacciones adversas por algún tiempo que fueron de leves a moderadas.
La terapia fue discontinuada por reacciones adversas relacionadas con la droga, en 2,4% de los pacientes de reciente diagnóstico, en 4% de los pacientes en la fase crónica, luego de la falla al tratamiento con interferón, en 4% en la fase acelerada y en 5% en la crisis blástica. Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron: edema, náuseas y vómitos, calambres musculares, dolor músculo esquelético, diarrea y rash.
El edema, fue periorbitario o de miembros inferiores y fue tratado con diuréticos u otras medidas de soporte, o con la disminución de la dosis del imatinib. La frecuencia del edema superficial severo, varió entre 1,5 y 6%.
Se observaron también una variedad de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos locales o generales que incluyeron derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y rápida ganancia de peso con o sin edema superficial. Estas reacciones parecerían estar relacionadas con la dosis, siendo más comunes en la crisis blástica y en la fase acelerada, donde la dosis fue de 600 mg/día, presentándose con más frecuencia en los ancianos. Son usualmente tratadas con la interrupción del tratamiento o utilizando diuréticos u otras medidas de soporte apropiadas. Algunas de estas reacciones pueden ser serias y llegar a comprometer la vida.

REACCIONES ADVERSAS, INDEPENDIENTEMENTE DE LA RELACIÓN CON LA DROGA DEL ESTUDIO, FUERON REPORTADAS AL MENOS EN EL 10% DE LOS PACIENTES TRATADOS CON IMATINIB[1]

Evento adverso	Todos los grados		CTC grados 3/4	
	Imatinib N: 551 (%)	IFN + ARA-C N: 553 (%)	Imatinib N: 551 (%)	IFN + ARA-C N: 553 (%)
Retención de líquidos	61,7	11,1	2,5	0,9
Edema superficial	59,9	9,6	1,5	0,4
Retención de líquidos (otras)[2]	6,9	1,9	1,3	0,6
Náuseas	49,5	61,5	1,3	1,5
Calambres musculares	49,2	11,8	2,2	0,2
Dolor músculo esquelético	47,0	44,8	5,4	8,6
Diarrea	45,4	43,3	3,3	3,2
Rash y términos relacionados	40,1	26,1	2,9	2,4
Fatiga	38,8	67,0	1,8	25,1
Cefalea	37,0	43,3	0,5	3,8
Dolor articular	31,4	38,1	2,5	7,7
Dolor abdominal	36,5	25,9	4,2	3,9
Naso faringitis	30,5	8,8	0	0,4
Hemorragia	28,9	21,2	1,8	1,7
Hemorragia gastrointestinal	1,6	1,1	0,5	0,2
Hemorragia del SNC	0,2	0,4	0	0,4
Mialgias	24,1	38,8	1,5	8,3
Vómitos	22,5	27,8	2,0	3,4
Dispepsia	18,9	8,3	0	0,8
Tos	20,0	23,1	0,2	0,6
Dolor faringo laríngeo	18,1	11,4	0,2	0
Infección en el tracto respiratorio superior	21,2	8,4	0,2	0,4
Vértigo	19,4	24,4	0,9	3,8
Pirexia	17,8	42,6	0,9	3,0
Disminución de peso	15,6	2,6	2,0	0,4
Insomnio	14,7	18,6	0	2,3
Depresión	14,9	35,8	0,5	13,1
Influenza	13,8	6,2	0,2	0,2
Dolor óseo	11,3	15,6	1,6	3,4
Constipación	11,4	14,4	0,7	0,2
Sinusitis	11,4	6,0	0,2	0,2

[1] Todas las reacciones adversas que ocurrieron ≥ 10% de los pacientes tratados con imatinib independientemente de la sospecha de relación con el tratamiento.
[2] Otras reacciones de retención de líquido incluyen derrame pleural, ascitis, edema de pulmón, derrame pericárdico, anasarca, empeoramiento del edema y retención de líquido – sin otra especificación.

REACCIONES ADVERSAS, INDEPENDIENTEMENTE DE LA RELACIÓN CON LA DROGA DEL ESTUDIO REPORTADO EN ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON LMC (≥ 10%)[1]

Evento adverso	Crisis blástica N: 260		Fase acelerada N: 235		Fase crónica Falla al IFN N: 532	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Retención de líquidos	72	11	76	6	69	4
Edema superficial	66	6	74	3	67	2
Retención de líquidos (otras)[2]	22	6	15	4	7	2
Náuseas	71	5	73	5	63	3
Calambres musculares	28	1	47	0,4	62	2
Dolor músculo esquelético	54	4	58	3	36	2
Diarrea	43	4	57	5	48	3
Hemorragia	53	19	49	11	30	2
Hemorragia SNC	9	7	3	3	2	1
Hemorragia gastrointestinal	8	4	6	5	2	0,4
Dolor músculo esquelético	42	9	49	9	38	2
Fatiga	30	4	46	4	48	1
Rash	36	5	47	5	47	3
Pirexia	41	7	41	8	21	2
Artralgia	25	5	34	6	40	1
Cefalea	27	5	32	2	36	0,6
Dolor abdominal	30	6	33	4	32	1
Aumento de peso	5	1	17	5	32	7
Tos	14	0,8	27	0,9	20	0
Dispepsia	12	0	22	0	27	0
Mialgias	9	0	24	2	27	0,2
Naso faringitis	10	0	17	0	22	0,2
Astenia	18	5	21	5	15	0,2
Disnea	15	4	21	7	12	0,9
Infección en el tracto respiratorio superior	3	0	12	0,4	19	0
Anorexia	14	2	17	2	7	0
Sudores nocturnos	13	0,8	17	1	14	0,2
Constipación	16	2	16	0,9	9	0,4
Vértigo	12	0,4	13	0	16	0,2
Faringitis	10	0	12	0	15	0
Insomnio	10	0	14	0	14	0,2
Prurito	8	1	14	0,9	14	0,8
Hipocalemia	13	4	9	2	6	0,8
Neumonía	13	7	10	7	4	1
Ansiedad	8	0,8	12	0	8	0,4
Toxicidad hepática	10	5	12	6	6	3
Rigores	10	0	12	0,4	10	0
Dolor de pecho	7	2	10	0,4	11	0,8
Influenza	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Sinusitis	4	0,4	11	0,4	9	0,4

[1] Todas las reacciones adversas que ocurrieron ≥ 10% de los pacientes tratados con imatinib independientemente de la sospecha de relación con el tratamiento.
[2] Otras reacciones de retención de líquido incluyen derrame pleural, ascitis, edema de pulmón, derrame pericárdico, anasarca, empeoramiento del edema y retención de líquido – sin otra especificación.

Toxicidad Hematológica
Las citopenias, particularmente la neutropenia y trombocitopenia, fueron un hallazgo frecuente en los estudios con imatinib, particularmente en tratamientos con dosis elevadas (≥750 mg, estudio de fase I). Aunque la aparición de citopenias en pacientes con LMC, fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad.
En pacientes con diagnóstico reciente de LMC, las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 y trombocitopenia fue entre 2 y 3 veces mayor en la crisis blástica y fase acelerada, que en la fase crónica. La duración media de los episodios de neutropenia y trombocitopenia varían entre 2 a 3 semanas y 2 a 4 semanas, respectivamente. Estas reacciones pueden ser, usualmente, manejadas con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. En situaciones poco frecuentes requieren la discontinuación permanente del tratamiento.

Grados CTC	Imatinib N: 551		IFN + ARA - C N: 533	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos*				
Neutropenia *	13,1	3,6	20,8	4,5
Trombocitopenia *	8,5	0,4	15,9	0,6
Anemia	3,3	1,1	4,1	0,2
Parámetros bioquímicos				
Aumento de la creatinina	0	0	0,4	0
Aumento de la bilirrubina	0,9	0,2	0,2	0
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	0,2	0	0,8	0
Aumento de las transaminasas	4,7	0,5	7,1	0,4

*p<0.001 (diferencia en las anormalidades entre el grado 3 más 4 en los dos grupos de tratamiento)

ANORMALIDADES DE VALORES DE LABORATORIO EN ENSAYOS CLÍNICOS DE LMC

Grados CTC[1]	Crisis blástica N = 260 600 mg n = 223 400 mg n = 37		Fase acelerada N = 235 600 mg n = 158 400 mg n = 77		Fase crónica Falla al IFN N = 532 400 mg	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos						
Neutropenia	16	48	23	36	27	9
Trombocitopenia	30	33	31	13	21	<1
Anemia	42	11	34	7	6	1
Parámetros bioquímicos						
Aumento de la creatinina	1,5	0	1,3	0	0,2	0
Aumento de la bilirrubina	3,8	0	2,1	0	0,6	0
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
Aumento ALAT	1,9	0	3,0	0	2,3	0
Aumento ASAT	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

1 Grados de CTC: neutropenia: grado 3 ≥0,5 - 1,0 x 10⁹/l, grado 4 <0,5 x 10⁹/l; trombocitopenia: grado 3 ≥10 - 50 x 10⁹/l, grado 4 <10 x 10⁹/l; anemia: hemoglobina ≥65 - 80 g/L, grado 4 <65 g/l; aumento en la creatinina: grado 3 >3 - 6 x valor superior normal (VSN); grado 4 >6 x VSN; aumento bilirrubina: grado 3 >3 - 10 x VSN, grado 4 >10 x VSN; aumento en la fosfatasa alcalina: grado 3 >5 - 20 x VSN, grado 4 >20 x VSN; aumento ALAT o ASAT: grado 3 >5 - 20 x VSN, grado 4 >20 x VSN.

Hepatotoxicidad
En pacientes con LMC, se informó un 5% de aumento severo en los valores de transaminasas o bilirrubina, que usualmente fueron manejadas con disminución de la dosis o interrupción del tratamiento (la duración media de estos episodios fue de aproximadamente una semana). El tratamiento fue discontinuado en forma permanente por anormalidades hepáticas en menos del 1% de los pacientes con LMC. Un paciente, que estaba tomando paracetamol en forma regular por fiebre, murió por falla hepática aguda. Se reportó, en un ensayo fase II en pacientes con GIST, aumento de ALAT grado 3 o 4 en el 6,8% de los pacientes, mientras que para los valores de ASAT, grado 3 o 4, fue de 4,6%. Se observó aumento en la bilirrubina en el 2,7% de los pacientes.

Reacciones adversas en la población pediátrica
El perfil de seguridad global en pacientes pediátricos tratados con imatinib (93 niños) fue similar al hallado en estudios con pacientes adultos, excepto el dolor músculo esquelético que fue menos frecuente (20,5%) y el edema periférico que no fue reportado. Las reacciones adversas fueron: náuseas y vómitos, con una incidencia similar a la que se vio en los pacientes adultos. La incidencia de reacciones adversas grado 3/4 fue baja, si bien algunos pacientes experimentaron reacciones adversas en algún momento del estudio.

Reacciones adversas en otras subpoblaciones
En pacientes ancianos (≥65 años), con la excepción del edema, que fue más frecuente, no hay evidencia de un aumento en la incidencia o severidad de reacciones adversas. En mujeres se observó un aumento en la frecuencia de neutropenia, como así también de, edema superficial grado 1/2, cefalea, náuseas, rigores, vómitos, rash y fatiga.

Leucemia linfoblástica aguda
Las reacciones adversas fueron similares en los pacientes con LMC Ph+ y LLA Ph+. Las reacciones adversas relacionadas con la droga, que se reportaron en pacientes con LLA Ph+ con mayor frecuencia fueron: náuseas y vómitos leves, diarrea, mialgia, calambres musculares y rash, los que fueron fácilmente manejables. El edema superficial fue un hallazgo común en todos los estudios, siendo descripto principalmente en la zona periorbital y en miembros inferiores. Estos edemas, fueron excepcionalmente severos y se pudieron tratar con diuréticos, y otras medidas de soporte, o en algunos pacientes, con la disminución de la dosis de imatinib.

Enfermedad mielodisplásica / mieloproliferativa
Las reacciones adversas independientes de la relación con la droga del estudio, que se reportaron con una frecuencia de al menos el 10% de los pacientes que recibieron el imatinib, se muestran en la siguiente tabla.

Evento adverso	N = 7 N (%)
Náuseas	4 (57,1)
Diarrea	3 (42,9)
Anemia	2 (28,6)
Fatiga	2 (28,6)
Calambres musculares	3 (42,9)
Artralgias	2 (28,6)
Edema periorbital	2 (28,6)

Mastocitosis sistémica agresiva
Todos los pacientes con MSA experimentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas fueron: diarrea, náuseas, ascitis, calambres musculares, disnea, fatiga, edema periférico, anemia, prurito, rash e infección del tracto respiratorio inferior. Ninguno de los 5 pacientes en fase II con MSA discontinuó el estudio por reacciones adversas relacionada a la droga o valores anormales de laboratorio.

Síndrome hipereosinofílico / Leucemia eosinofílica crónica
El perfil de seguridad del imatinib en los pacientes con SHE/ LEC no pareciera ser diferente del observado en otras poblaciones con otras enfermedades hematológicas, como la LMC Ph+.
Todos los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa, siendo las más comunes: desórdenes gastrointestinales, cutáneos y músculo esqueléticos.
Las anormalidades, también fueron frecuentes, como la leucopenia, neutropenia, linfopenia y anemia grado 3 de la CTC.

Dermatofibrosarcoma protuberans
En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas, independientes de la relación con la droga que fueron reportadas al menos en el 10% de los pacientes (12) tratados con imatinib y con diagnóstico de DP.

Evento adverso	N = 12 N (%)
Náuseas	5 (41,7)
Diarrea	3 (25,0)
Vómitos	3 (25,0)
Edema periorbital	4 (33,3)
Edema facial	2 (16,7)
Rash	3 (25,0)
Fatiga	5 (41,7)
Edema periférico	4 (33,3)
Pirexia	2 (16,7)
Edema en el ojo	4 (33,3)
Aumento en la lacrimación	3 (25,0)
Disnea de ejercicio	2 (16,7)
Anemia	3 (25,0)
Rinitis	2 (16,7)
Anorexia	2 (16,7)

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS EN PACIENTES CON DP

Grados CTC[1]	Grados 3 (%)	Grados 4 (%)
Parámetros hematológicos		
Anemia	17	0
Trombocitopenia	17	0
Neutropenia	0	8
Parámetros bioquímicos		
Aumento de la creatinina	0	8

[1] Grados de CTC: neutropenia: grado 3 ≥0,5 - 1.0 x 10⁹/l, grado 4 <0,5 x 10⁹/l; trombocitopenia: grado 3 ≥10 - 50 x 10⁹/l, grado 4 <10 x 10⁹/l; anemia: hemoglobina ≥65 - 80 g/L, grado 4 <65 g/l; aumento en la creatinina: grado 3 >3 - 6 x VSN; grado 4 >6 x VSN. aumento bilirrubina: grado 3 >3 - 10 x VSN, grado 4 >10 x V