MESINIB
IMATINIB 100 mg - 400 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — INDUSTRIA ARGENTINA

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO CONTIENE:

	100 mg	400 mg
Núcleo		
Imatinib mesilato	119.5 mg	478.0 mg
Manitol CD	75.5 mg	302.0 mg
Crospovidona	12.5 mg	50.0 mg
Celulosa microcristalina PH 112	26.25 mg	105.0 mg
Talco	12.5 mg	50.0 mg
Dioxido de silicio coloidal	1.25 mg	5.0 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg	10.0 mg
Cubierta		
HPMC	3.25 mg	13.0 mg
Lactosa monohidrato	1.56 mg	6.24 mg
Dioxido de titanio	0.16 mg	0.64 mg
PEG 6000	0.90 mg	3.6 mg
Amarillo de quinolina	0.1 mg	0.4 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA:
Antineoplasico. Código ATC: L01XE01
INDICACIONES:
Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente. También esta indicado para el tratamiento de pacientes con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
En el tratamiento de pacientes pediátricos con LMC Ph + en los que se ha repetido la enfermedad luego del transplante de células madre o en aquellos que sean resistentes al tratamiento con interferón-alfa. No hay estudios controlados en pacientes pediátricos que demuestren beneficios clínicos tales como la mejora de la enfermedad relacionada a los síntomas o el aumento de la sobrevida. También esta indicado en el tratamiento de pacientes con Kit (CD 117) positivos no resecables y/o con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Mecanismo de acción:
Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*.
El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo así como en las células leucémicas nuevas de la LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). En el ensayo de formación de colonias utilizando la ex – vivo, sangre periférica y muestras médula ósea, Imatinib demostró una inhibición de las de las colonias positivas del bcr-abl en pacientes con CML. *In vivo* el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos. Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGFy FCT.
In vitro, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación kit activa.
Propiedades farmacocinéticas:
La farmacocinética del imatinib se ha evaluado en estudios clínicos en sujetos sanos y en estudios farmacocinéticos poblacionales sobre 900 pacientes.
Imatinib es bien absorbido luego de su administración oral con una C_{max} alcanzada dentro de las 2 a 4 horas posteriores a la dosis. La biodisponibilidad absoluta promedio es del 98%.
Luego de la administración oral en voluntarios sanos, la vida media de eliminación del imatinib y de su metabolito activo, el derivado de N-desmetilado, fue aproximadamente 18 y 40 horas, respectivamente.
El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25–1.000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5–2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día. En base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácidoglicoproteína
Metabolismo y eliminación:
La principal enzima responsable del metabolismo del imatinib es CYP3A4. Otras enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19, desempeñan un papel de menor importancia en su metabolismo. El principal metabolito activo, el derivado N-dimetilado de piperacina es formado predominante por CYP3A4. Este demuestra una potencia in vitro similar al imatinib. El AUC para este metabolito es de aproximadamente el 15% del AUC del imatinib. Su unión a proteínas también es similar. La eliminación es predominantemente en heces, sobre todo como metabolitos. En base a la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado en el C14, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos. Se espera que el clearence de imatinib en un paciente de 50 años que pesa 50 kg sea de 8 l/h, mientras que para un paciente de 50 años que pesa 100 kg el clearence aumentará a 14 l/h. Sin embargo, la variabilidad en el clearence inter-paciente es del 40%, esto no garantiza el ajuste inicial de la dosis basado en peso corporal y/o edad sino que indica la necesidad de una supervisión cercana para la toxicidad relacionada con el tratamiento.
Poblaciones especiales:
Farmacocinética en niños: Como en pacientes adultos, el imatinib fue absorbido rápidamente luego de la administración oral en pacientes pediátricos, con un C_{max} de 2 a 4 horas. El clearence oral aparente fue similar al de los valores en adultos (11.0 l/hr/m² en niños vs 10.0 l/hr/m² en adultos), asi como la vida media (14.8 horas en niños vs 17.1 horas en adultos). La dosificación en niños en 260 mg/m² de 340 mg/m² alcanzando un AUC similar a la dosis de 400 en adultos. La comparación del AUC(0-24) el día 8 vs el día 1 a las dosis de 260 mg/m² y a 340 mg/m² reveló una acumulación de la droga de 1.5 y 2.2 veces respectivamente, repetida de una dosis diaria. El AUC de imatinib no aumentó proporcionalmente al aumento de dosis.
Insuficiencia hepática: No se han realizado ningunos estudios clínicos con Imatinib en pacientes con insuficiencia hepática.
Insuficiencia renal: No se han realizado ningunos estudios clínicos con Imatinib en pacientes con insuficiencia renal. (Los estudios excluyeron a pacientes con concentraciones de creatinina 2 veces superiores de la normal). Imatinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal.

Propiedades farmacodinámicas:
Estudios clínicos:
Estudios clínicos en leucemia mieloide crónica:
Fase crónica, diagnóstico reciente: En un estudio multicentrico internacional randomizado fase III en pacientes adultos se comparó el tratamiento con Imatinib como agente único frente a una combinación de interferón-alfa (IFN) junto con citarabina (Ara-C). Los pacientes que mostraron una ausencia de respuesta (ausencia de respuesta hematológica completa (RHC) a los 6 meses, aumento de recuento de leucocitos, ausencia de respuesta citogenética mayor (RCM) 16 a los 24 meses), pérdida de respuesta (pérdida de RHC o RCM) o intolerancia grave al tratamiento pudieron cruzar al brazo de tratamiento alternativo. En el brazo de tratamiento con imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg al día. En el brazo de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis diana de IFN de 5 MUI/m²/día subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg/m²/día subcutánea durante 10 días/mes. Se aleatorizaron un total de 1.106 pacientes, 553 en cada brazo. Las caracteristicas basales estaban bien equilibradas entre los dos brazos. El promedio de edad fue de 51 años (rango 18–70 años), con un 21,9% de los pacientes ≥ 60 años de edad. Hubo un 59% de hombres y un 41% de mujeres; los pacientes fueron un 89,9% caucasianos y en un 4,7% negros. Cinco años después de la inclusión del último paciente, el promedio de duración del tratamiento de primera línea fue de 60 y 8 meses en los brazos de Imatinib e IFN, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento con Imatinib como segunda línea fue de 45 meses. En total, en pacientes en tratamiento con Imatinib en primera línea, la dosis diaria media administrada fue de 389 ± 71 mg. El objetivo de eficacia primario del estudio es la supervivencia sin progresión de enfermedad. Se definió progresión como cualquiera de los acontecimientos siguientes: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de RHC o RCM, o en pacientes que no alcanzaron un RHC un aumento de leucocitos a pesar de un manejo terapéutico apropiado. Los principales objetivos secundarios son una respuesta citogenética mayor, una respuesta hematológica, una respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima) el tiempo hasta fase acelerada o crisis blástica y la supervivencia. Los datos de respuesta se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Respuesta en el estudio de LMC de diagnostico reciente (datos a 30 meses)

(mejores tasas de respuesta)	Imatinib N= 553	IFN +Ara N=553
Respuesta hematológica[1]		
Tasa RHC n (%) [95% CI]	527 (95.3%)* [93.2% , 96.9%]	308 (55.7%)* [51.4%, 59.9%]
No confirmado	87.2 %	23.0 %
Respuesta citogenética n (%)[2]	378 (68.4%)	30 (5.4%)
No confirmado	78.8 %	10.7 %
Respuesta molecular[3]		
Respuesta mayor a 12 meses %	40 %*	2 %*
Respuesta mayor a 24 meses %	54%*	N/A

* P<0,001 Test exacto de Fisher

1 Criterio de respuesta hematológica (Todas las respuestas deben confirmarse tras > 4 semanas. Leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos < 5% en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos <20%, sin afectación extramedular.
2 Criterios de respuesta citogenéticos: completo (0% Ph+ metafases), parcial (1–35%), menor (36– 65%) o mínimo (66–95%). Una respuesta mayor (0–35%) combina respuestas parciales y completas.
3 Criterio de respuesta molecular mayor: en sangre periférica una reducción ≥ 3 logaritmos en la cantidad de tránscritos BCR-ABL (medidos por PCR transcriptasa inversa cuantitativa a tiempo real) respecto al basal estandarizado.

Fase crónica, etapa avanzada: Se llevaron a cabo tres estudios internacionales de fase 2 de un solo brazo de tratamiento para determinar la seguridad y la eficacia del Imatinib en pacientes con Ph+ CML:
1) En la fase crónica después del fallo de la terapia de IFN.
2) En la etapa avanzada de la enfermedad o
3) en crisis mieloide.
45% de pacientes fueron mujeres y 6% negros. En los estudios clínicos entre el 38% y el 40% de los pacientes fueron mayores a los 60 años de y entre 10% y 12% mayores de 70 años.

Fase crónica, fallo del Interferón: 532 pacientes adultos fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: fallo hematológico (29%), fallo citogenético (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a dosis de ≥ 25 x 10 UI/semana y todos se encontraban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0–35% metafases Ph + en médula ósea). En este estudio el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% (confirmado en el 43%) de los pacientes (Tabla 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada: Se incluyeron 235 pacientes adultos con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se rectificó posteriormente el protocolo para permitir una mayor dosificación y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia (es decir, aclaramiento blástico desde médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) o retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica confirmada en el 71,5% de los pacientes (Tabla 2). De forma importante, el 27,7% de los pacientes también consiguieron una respuesta citogenética mayor, que fue completa en el 20,4% (confirmado en el 16%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg. la estimación actual para la mediana de la incidencia de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron 22,9 y 42,5 meses, respectivamente.

Crisis mieloide blástica: Se incluyeron 260 pacientes con crisis mieloide blástica. 95 (37%) habían recibido anteriormente quimioterapia para el tratamiento tanto de la fase acelerada como la crisis blástica (pacientes pretratado) mientras 165 (63%) no («pacientes no tratados»). Los primeros 37 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se rectificó posteriormente el protocolo para permitir una mayor dosificación y los restantes 223 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

Crisis linfoide blástica: Para este estudio clínico se enrolaron 260 pacientes con crisis mieloide blástica. Estos pacientes tenían un porcentaje mayor o igual al 30% de blastos en PB o BM y/o implicación extramedular con excepción de bazo o del hígado. 95 pacientes (el 37%) habían recibido quimioterapia previamente para el tratamiento de la fase acelerada o de la crisis blastica ("pacientes pretratados") mientras que 165 (el 63%) no recibieron tratamiento ("pacientes no tratados"). Los primeros 37 pacientes fueron tratados con 400 mg; el resto de los 223 pacientes fueron tratados con 600 mg. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o vuelta a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (36% de los pacientes no tratados previamente y 22% de los pacientes previamente tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33%) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (16%, p=0,0220). La mediana estimada de supervivencia de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses, respectivamente.

Tabla 2: Respuesta en los ensayos de CML en adultos

	Estudio Fase crónica, fallo IFN (n=532)	Estudio Fase acelerada (n=235)	Estudio Crisis mieloide blástica (n=260)
	% de pacientes (IC 95%)		
Respuesta hematológica[1]	**95 % (92,3 – 96,3)**	**71 % (64,8 – 76,8)**	**31 % (25.5 – 36.8)**
Respuesta hematológica completa (RHC)	95 %	42 %	8 %
Sin evidencia de leucemia (NEL)	No aplicable	12 %	5 %
Retorno a la fase crónica (RFC)	No aplicable	17 %	18 %
Respuesta Citogenética mayor completa	60 % (55.3 – 63,8)	21 % (16,2 – 27,1)	7% (4.5 – 11.2)
No confirmada	65 %	27 %	15 %
Completa (no confirmada)	39% (47%)	16% (20%)	2% (7%)

1 Criterio de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas tras ≥ 4 semanas):
RHC: Estudio [Recuento de leucocitos < 10 x 10^9/l, plaquetas < 450 x 10^9/l, mielocitos+metamielocitos en sangre < 5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos < 20%, sin implicación extramedular] y los estudios [RAN ≥ 1,5 x 10^9/l, plaquetas ≥ 100 x 10^9 /l, sin blastos en sangre, blastos en la médula ósea < 5% y sin enfermedad extramedular].
NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥ 1 x 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9/l (solo 0102 y 0103).
RFC: < 15% de blastos en médula ósea y sangre periférica, < 30% blastos + promielocitos en médula ósea y sangre periférica, < 20% basófilos en sangre periférica, sin enfermedad extramedular aparte del bazo e hígado.
MO = médula ósea, SP = sangre periférica
2 Criterio de respuesta citogenética:
Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa y la parcial: completa (0% de metafases Ph +), parcial (1–35%).
3 Respuesta citogenética completa confirmada mediante una segunda evaluación citogenética de la médula ósea realizada al menos un mes después del estudio inicialde la médula ósea.

Pacientes pediátricos: Un total de 26 pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad con LMC en fase crónica (n=11) o LMC en crisis blástica o leucemias agudas Ph+ (n=15) participaron en un ensayo de fase I de escalada de dosis. Se trataba de una población de pacientes fuertemente pretratados, ya que el 46% había recibido TMO previo y el 73% una poliquimioterapia previa. Se trató a los pacientes con dosis de Imatinib de 260 mg/m²/día (n=5), 340 mg/m²/día (n=9), 440 mg/m²/día (n=7) y 570 mg/m²/día (n=5).
De los 9 pacientes con LMC en fase crónica y datos citogenéticos disponibles, 4 (44%) y 3 (33%) alcanzaron una respuesta citogenética completa y parcial, respectivamente, para una tasa de RCM del 77%.

Tumor del estroma gastrointestinal:
Se realizó un estudio multinacional en pacientes con los tumores del estroma gastrointestinal no resectable o metastáticos (GIST). En este estudio, se enrolaron 147 pacientes, los cuales fueron seleccionados al azar para recibir 400 mg o 600 mg durante 24 meses.
El estudio no fue realizado para demostrar una diferencia estadistica significativa en las tasas de respuesta entre los dos grupos de la dosis.
Los pacientes abarcaron edades desde 18 a 83 años y tenían una diagnosis patológica del GIST maligno norsectable del kit (CD117) y/o metastático positivo. Se realizaron estudios inmunohistoquímicos con el anticuerpo del kit (A-4502, antisuero policlonal del conejo, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) según análisis por un método complejo de la avidina-biotina-peroxidasa después de la recuperación del antígeno.
El resultado primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva.
Los resultados se demuestran la tabla N° 3.

Tabla 3: Respuesta del Tumor

Total de pacientes	N	Respuesta parcial confirmada	Intervalo de confianza 95 %
400 mg diarios	73	24 (33%)	22%, 45%
600 mg diarios	74	32 (43%)	32%, 55%
Total	147	56 (38%)	30%, 46%

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.
La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg/día para pacientes adultos con CML en fase crónica y de 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica. En niños con Ph+ CML fase crónica la dosis de imatinib recomendada es de 260 mg/m²/día
La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Para los pacientes pediátricos incapaces de tragar los comprimidos, puede diluirse el contenido en un vaso de agua o zumo de manzana. El número requerido de comprimidos se debe poner en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y revolver con una cuchara. La suspensión se debe administrar inmediatamente después de la desintegración completa de los comprimidos. El tratamiento puede continuarse mientras no haya evidencia de progresión de enfermedad o de toxicidad inaceptable.
En CML, la dosis aumenta desde 400 mg a 600 mg en pacientes adultos en fase crónica de la enfermedad, o desde 600 mg a 800 mg (adminstrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes adultos en fase acelerada de la enfermedad o en crisis blástica. Estas dosis se deberán considerar en ausencia de reacciones adversas frente a la droga, asi como neutropenia o trombocitopenia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), no haber alcanzado una respuesta hematológica satisfactoria luego de por lo menos de 3 meses del tratamiento, no haber alcanzado una respuesta citogenética luego de 6-12 meses del tratamiento, o no haber obtenido una respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzada. En niños con CML en fase crónica, las dosis diarias se pueden aumentar bajo circunstancias similares a las de los adultos en fase crónica, desde 260 mg/m²/día a 340 mg/m²/día, según indicaciones clínicas.
Para una dosificación diaria de 800 mg o más, se debe utilizar comprimidos de 400 mg reducir la exposición al hierro. Los pacientes que utilicen una dosis total diaria de 1.200 mg pueden tener una mayor susceptibilidad al exceso de hierro. Si los analisis de sangre indican aumentos continuos en los niveles de hierro, se debera tratar de disminuir la exposición a otras fuentes de hierro.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas:
Reacciones adversas no hematológicas
Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de Imatinib , el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.
Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Imatinib deberia interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con Imatinib puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m²/día.
Reacciones adversas hematológicas
Se recomienda la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia severas, tal como se indica en la siguiente tabla.

Ajuste de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

Fase cronica CML (dosis inicial 400 mg)1 o GIST (dosis inicial 400 mg o 600 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10 /l
1. Interrumpir imatinib hasta que RAN > 1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥ 75 x 10^9/l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10^9/l y/o plaquetas < 50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 300 mg si la dosis inicial fue 400 mg o a 400 mg si la dosis inicial fue de 600 mg.	
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	3RAN < 0.5 x 10^9/l y/o plaquetas < 10 x 10^9/l
1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9/l, entonces eanudar el tratamiento con 300 mg.	
1 o 260 mg/m² en niños 2 o 200 mg/m² en niños 3 ocurre al menos 1 mes luego del tratamiento	

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

ADVERTENCIAS:
Embarazo
Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas.
El Imatinib mesilato demostró ser teratogénico en ratas luego de su administración durante la organogénesis en dosis ≥ 100 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima de 800 mg/día basada en la superficie del cuerpo. Los efectos teratogénicos incluyeron encefália o enfecefalia, ausencia o reducción de los huesos parietales frontales.
Administrando una dosis ≥ 45 mg/kg a ratas hembra (aproximadamente una mitad de la dosis humana máxima de 800 mg/día basados en la superficie del cuerpo) también se observó una pérdida significativa luego de la plantación según lo evidenciado por la resorción fetal temprana o en la mortalidad temprana. En las dosis superiores a 100 mg/kg, se observo una pérdida fetal del total en todos los animales. Las ratas macho y hembras fueron expuestas en el útero, a partir del día 6 de gestación a una dosis de 45 mg/kg de imatinib mesilato (aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima 800 mg) y a través de la leche durante el período de la lactancia. Luego estos animales no recibieron ninguna exposición a imatinib por casi 2 meses.
Como resultado se observó una reducción del peso en los recién nacidos. No se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza imatinib durante embarazo, o si la paciente se quedara embarazada durante el tratamiento, se deberá informar del peligro potencial al feto.

PRECAUCIONES:
Generales:
Toxicidad dermatológica:
Se han reportado reacciones dermatológicas, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
Varios informes posteriores a la comercialización han descrito casos en los cuales los pacientes toleraron la reintroducción de la terapia con Imatinib después de la resolución o de mejora de la reacción alérgica. En estos casos, Imatinib fue vuelto a administrar a una dosis más baja que a la cual se produjo la reacción y algunos pacientes también se administró tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.
Retención de líquidos y edema:
Imatinib se asocia a menudo al edema y a la retención de líquidos, a veces serias. Los pacientes deben ser pesados y ser supervisados regularmente para controlar los sintomas de la retención de líquidos. Un aumento de peso rápido e inesperado debe ser investigado para realizar un tratamiento apropiado. Se observó que la probabilidad de que se produzca el edema es mayor al aumentar la dosis de imatinib y a una edad superior a 65 años.
El edema superficial severo reportado fue del 1.1% de los pacientes recientemente diagnosticados de CML que tomaban Imatinib, y en entre el 2% y el 6% los demás pacientes adultos de CML que tomaban Imatinib. Además, otros acontecimientos de retención de líquidos severos (e.j: efusión pleural, efusión pericardial, edema pulmonar, y ascitis) fueron reportados en 0.7% de pacientes nuevamente diagnosticados de CML que tomaban Imatinib, y en 2%-6% de otros pacientes del adulto CML que tomaban Imatinib.
El edema superficial severo y la retención de líquidos severa (efusión pleural, edema pulmonar y ascitis) fueron reportados en 1%-6% de pacientes que tomaban Imatinib para el GIST.
Han habido informes posteriores a la comercialización, incluyendo edema cerebral, presión intracraneal creciente, y del papioedema en los pacientes tratados con Imatinb.
Irritación gastrointestinal:
Imatinib se ha asociado a la irritación del gastrointestinal. Por lo tanto Imatinib se debe tomar junto con el alimento y un vaso de agua grande para reducir al mínimo este problema.
Hemorragia:
En el estudio nuevamente diagnosticado de CML, 1.1% de pacientes tuvo hemorragia de grado 3/4. En el ensayo clínico del GIST, 7 pacientes (el 5%), 4 del grupo de 600 mg y 3 del grupo de 400 mg, tuvieron un total de ocho acontecimientos de grado 3/4 de: hemorragia gastrointestinal (GI) (3 pacientes), hemorragia intra-tumoral (3 pacientes) o ambos (1 paciente). Los sitios de los tumores gastrointestinales pudieron haber sido la fuente de las hemorragias GI.
Toxicidad hematológica:
El tratamiento con Imatinib se asocia a anemia, a neutropenia, y a trombocitopenia. Se debe realizar un recuento sanguíneo semanalmente durante el primer mes, bisemanalmente durante el segundo mes, y luego periódicamente según indicaciones clínicas (por ejemplo, cada 2-3 meses). En CML, la ocurrencia de citopenias es dependiente de la etapa de la enfermedad y es más frecuente en pacientes que se encuentran en la fase acelerada CML o en crisis blastica, que en pacientes en fase crónia.
Hepatotoxicidad:
Con el tratamiento de imatinib puede ocurrir una hepatotoxicidad ocasionalmente severa. Al inicio del tratamiento se deberá supervisar la función hepática (aminotransferasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina) y mensualmente, o según indicaciones clínicas. Ante anormalidades del laboratorio se deben proceder con la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Imatinib. Los pacientes con insuficiencia hepatica deben ser supervisados de cerca dado que el tratamiento con imatinib puede aumentar esta insuficiencia. Dado que no hay estudios clínicos de imatinib en pacientes con insuficiencia hepática no es posible dar consejo específico referente al ajuste de dosis inicial.
Toxicidad del uso de largo plazo:
Es importante considerar toxicidades potenciales sugeridas por los estudios en animales, específicamente, toxicidad en hígado y riñón e inmunosupresión. Se ha observado una toxicidad severa del hígado en perros tratados durante 2 semanas, se observaron enzimas hepáticas elevadas, necrosis hepatocelular, necrosis hepática e hiperplasia hepática. La toxicidad renal fue observada en monos tratados durante 2 semanas, Un índice creciente de infecciones oportunistas fue observado con el tratamiento crónico del imatinib en estudios del animal de laboratorio. La linfopenia fue observada en animales (como en seres humanos).

REACCIONES ADVERSAS:
La mayoría de pacientes tratados con Imatinib experimentaron algún evento adverso en algún momento. La mayoría de los eventos fueron de grado leve a moderado, pero la droga fue discontinuada para los eventos adversos relacionados en 3.1% de pacientes recientemente diagnosticados, en 4% de pacientes en fase crónica después de la falla de la terapia de la interferón-alfa, el 4% de fase acelerada y el 5% en crisis blástica. Lo eventos adversos más frecuentemente reportados fueron edema, náuseas y vómitos, calambres musculares, dolor musculoesquelético, diarrea y erupción (Tabla 4 para CML nuevamente diagnosticado y tabla 5 para otros pacientes de CML).
Una variedad de eventos adversos están representados por la retención de liquidos, local o general, incluyendo la efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento de peso rápido con o sin edema superficial. Estos acontecimientos aparecen ser relativos a la dosis, eran mas comunes en la crisis de la ráfaga y los estudios de fase acelerados (donde estaba 600 mg/día la dosis), y son mas comunes en los ancianos. Estos acontecimientos fueron manejados generalmente interrumpiendo el tratamiento de MESINIB y con la diurética u otras medidas de apoyo apropiadas del cuidado. Sin embargo, algunos de estos acontecimientos pueden ser serios o peligrosos para la vida, y un paciente con crisis de la ráfaga murió con la efusión pleural, el paro cardíaco congestivo, y la falta renal. Los acontecimientos adversos, sin importar la relación a la droga del estudio, que fueron divulgados en por lo menos el 10% de los pacientes trataron en los estudios de Gleevec se demuestran en los cuadros 4 y 5.

Tabla 4 Eventos adversos reportados en estudio clínico de CML de nuevo diagnostico

	Todos los grados		CTC Grado 3/4	
	Imatinib N= 551 (%)	IFN +Ara-C N= 533 (%)	Imatinib N= 551 (%)	IFN +Ara-C N= 533 (%)
Retención de liquido	59.2	10.7	1.8	0.9
- Edema superficial	57.5	9.2	1.1	0.4
- Otro tipo de retención de liquido	6.9	1.9	0.7	0.6
Nausea	47.0	61.5	0.9	5.1
Calambre muscular	43.2	11.4	1.6	0.2
Dolor músculoesqueletico	39.9	44.1	3.4	8.1
Diarrea	38.5	42.0	2.0	3.2
Prurito	37.2	25.7	2.4	2.4
Fatiga	37.0	66.8	1.6	25.0
Dolor de cabeza	33.6	43.3	0.5	3.6
Dolor articular	30.3	39.4	2.5	7.3
Dolor abdominal	29.9	25.0	2.5	3.9
Nasofaringitis	26.9	8.4	0	0.2
Hemorragia	24.1	20.8	1.1	1.5
Mialgia	22.5	38.8	1.5	8.1
Vómitos	20.5	27.4	1.5	3.4
Dispepsia	17.8	9.2	0	0.8
Tos	17.4	23.1	0.2	0.6
Dolor faringeo	16.9	11.3	0.2	0
Infección del tracto respiratorio superior	16.5	8.4	0.2	0.4
Discinesia	15.8	24.2	0.9	3.6
Pirexia	15.4	42.4	0.9	3.0
Aumento de peso	15.2	2.1	1.6	0.4
Insomnio	13.2	18.8	0	2.3
Depresión	12.7	35.8	0.5	13.1
Influenza	11.1	6.0	0.2	0.2

Todos los acontecimientos adversos que ocurren en > los/=10% de pacientes son mencionados sin importar la relación sospechosa al tratamiento.

Tabla 5: Eventos adversos reportados en otros estudios clínicos

	Crisis mieloide Blastocitica (N° 260)		Fase Acelerada (n=235) %		Fase Crónica, IFN Falta (n=532)%	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Retención de liquido	72	11	76	6	59	4
Edema superficial	66	6	74	3	67	2
Otro tipo de retención de liquido	22	6	15	4	7	2
Nausea	71	5	73	5	63	3
Calambre muscular	28	1	47	0.4	62	2
Vómito	54	4	58	3	36	2
Diarrea	43	4	57	5	48	3
Hemorragia	53	19	19	11	30	2
Hemorragia CNS	9	7	49	3	2	1
Hemorragia GI	8	4	3	5	2	0.4
Dolor músculoesqueletico	42	9	46	9	38	2
Fatiga	30	4	47	4	48	1
Rash Cutáneo	36	5	41	5	47	3
Pirexia	41	7	34	8	21	2
Artralgia	25	5	32	6	40	1
Dolor de cabeza	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
Mialgia	9	0	24	2	27	0.2
Nasofaringitis	10	0	17	0	22	0.2
Astenia	18	5	21	5	15	0.2
Disnea	15	4	21	7	12	0.9
Infección del tracto respiratorio superior	3	0	12	0.4	19	0
Anorexia	14	2	17	2	7	0
Sudaciones nocturnas	13	0.8	17	1	14	0.2
Constipación	16	2	16	0.9	9	0.4
Discinesia	12	0.4