

In vitro, Ziatir® inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del ABC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

In vitro, Ziatir® inhibe la O-glucuronización de paracetamol con un valor Ki de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de Ziatir® 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de Ziatir® y paracetamol. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use dosis altas de Ziatir® y paracetamol de forma concomitante. En pacientes tiroideotomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra Ziatir® conjuntamente. Por lo tanto, se recomienda precaución. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada. Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de Ziatir® con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+¹, pero las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, p. ej. hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de Ziatir® en combinación requiere una precaución especial.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de la fertilidad

El perfil de seguridad preclínica de imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

El hígado fue un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados en las transaminasas y leves descensos en el colesterol, triglicéridos y niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática severa en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de las enzimas hepáticas, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar.

Se observó toxicidad renal con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular en monos tratados durante 2 semanas. En varios de estos animales se observaron aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina.

En un estudio de 13 semanas en ratas, a dosis > 6 mg/kg se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. En el tratamiento crónico con imatinib se observó un aumento de la tasa de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) a la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg en base a la superficie corporal). En estos animales el tratamiento produjo un empeoramiento de infecciones maláricas normalmente suprimidas.

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (test de Ames), en un ensayo de células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y en una prueba *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero *in vitro* (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica.

Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, se produjo una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de esperma móvil a la dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal). Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg. En perros, a dosis orales > 30 mg/kg también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis.

Cuando se administraron dosis a ratas hembra 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. A la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales post-implantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepuclal disminuyó ligeramente. La fertilidad de F1 no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F1 fue 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg. No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio de toxicología del desarrollo en ratas jóvenes (día 10 a 70 posparto) respecto a los órganos diana ya conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y la separación prepuclal a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m².

Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m². En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a las que se administró imatinib a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día se observó una reducción de la longe-

vidad estadísticamente significativa en machos a 60 mg/kg/día y en hembras a ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio.

Los órganos diana de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, la glándula del prepucio y del clitoris, el intestino delgado, las glándulas paratiroideas, glándulas adrenales y el estómago no glandular.

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clitoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 ó 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/ m²/día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 15 mg/kg/día.

El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroideas, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 1,7 ó 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en elAUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en elAUC) a 340 mg/m² /día. Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día. Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas. Lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores fueron el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que conduxeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales. El principio activo imatinib demuestra un riesgo ambiental para los organismos presentes en el sedimento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras. No se han realizado estudios en pacientes tratados con Ziatir® y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Ziatir® deberán consultar con su médico.

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase poscomercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado imatinib. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el riesgo para el feto. No debe utilizarse Ziatir® durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, se ha establecido que es de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche.

Considerando la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (~10% de una dosis terapéutica).

Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Empleo en Pediatría

No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad. La experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC es muy limitada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC en los ensayos clínicos.

Empleo en ancianos

No se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en personas de edad avanzada. En los ensayos clínicos en pacientes adultos, que incluyeron más de un 20% de pacientes de 65 años o mayores, no se han observado diferencias significativas relacionadas con la edad en la farmacocinética relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

Imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada.

Tabla 2 - Clasificación de la función hepática:

Alteración hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSNi AST: > LSNi (puede ser normal o < LSNi si la bilirrubina total es > LSNi)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5–3,0 LSNi AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: > 3–10 LSNi AST: ninguna

LSNi = límite superior normal institucional
AST = aspartato aminotransferasa

Insuficiencia renal:

Los pacientes con alteración renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pa-

cientes se recomienda precaución. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco.

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente.

En un estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3/4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intratumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas más comúnmente (≥ 10%) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como “retención de líquidos”. Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con Ziatir®, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida.

Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras	Infección fúngica
Frecuencia no conocida	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
Frecuencia no conocida	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea ²
Frecuentes	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
Poco frecuentes	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, cistita, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral

Raras	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Frecuencia no conocida	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
Frecuentes	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiloedema
Frecuencia no conocida	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Frecuencia no conocida	Pericarditis ¹ , taponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
Frecuentes	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Frecuencia no conocida	Trombosis/embolismo ⁵
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes	Derrame pleural ¹ , dolor faringolaringeo, faringitis
Raras	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria aguda ^{1,2} , enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ¹
Frecuentes	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
Poco frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ¹ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queratitis, disfgia, pancreatitis
Raras	Colitis, ileo, enfermedad inflamatoria intestinal
Frecuencia no conocida	Obstrucción ilíaca/ intestinal ¹ , perforación gastrointestinal ¹ , diverticulitis ¹ , ectasia vascular antral gástrica (EVAG) ¹
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras	Insuficiencia cardíaca ³ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción
Frecuentes	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moretones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasis, folliculitis, ptequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
Raras	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
Frecuencia no conocida	Síndrome de entroidestesesia palmoplantar ¹ , queratosis liquenoide ¹ , liquen plano ¹ , necrolisis epidérmica tóxica ¹ , erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ¹ , pseudoporfiria
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Espasmos y calambres musculares, dolor musculo esquelético incluyendo mialgia ¹ , artralgia, dolor óseo ¹
Frecuentes	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes	Rigidez de articulaciones y músculos
Raras	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
Frecuencia no conocida	Necrosis avascular/necrosis de cadera ¹ , retraso del crecimiento en niños ⁶
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raras	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y al lugar de administración	
Muy frecuentes	Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de peso
Frecuentes	Pérdida de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatin fosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras	Aumento de amilasa sérica

*Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia poscomercialización con imatinib. Incluyen casos espontáneos notificados así como reacciones adversas graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que estas reacciones se recogen a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

¹ La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.

² La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.

³ Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

⁴ Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).

⁵ El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.

⁶ El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.

⁷ Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

⁸ Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.

⁹ El dolor muscular esquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

¹⁰ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (estudio de fase I).

Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN < 1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/l) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59– 64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia).

Se observó neutropenia (RAN < 0,5 x 10⁹/l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x 10⁹/l) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Ziatir®, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento.

En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratorales al menos en alguno de estos casos.

Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Bioquímica

Se observó un aumento severo de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio.

En pacientes con GIST se observaron un 6.8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4.8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%. Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de los cuales el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hep