



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-12816279-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-12816279-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada CALQUENCE / ACALABRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / ACALABRUTINIB 100 mg; aprobada por Certificado N° 59.002.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CALQUENCE / ACALABRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / ACALABRUTINIB 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-31627048-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-31627081-APN-DERM#ANMAT; y la Nueva Indicación: Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.002 consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-12816279-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.22 19:05:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.22 19:06:58 -03:00

Proyecto de prospecto interno

Industria Argentina

TAGONIB 100 - 400

IMATINIB

100 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía oral

Composición:

Tagonib 100

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 100 mg

Excipientes: Manitol, Crospovidona, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Lactosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Oxido de hierro amarillo, Metilparabeno

Tagonib 400

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 400 mg

Excipientes: Manitol, Crospovidona, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Lactosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Oxido de hierro amarillo, Metilparabeno

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

Clasificación ATC: LO1XX28

Indicaciones:

Tagonib está indicado para el tratamiento de:

- adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea,
- adultos y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica,
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia

IF-2020-24613997-APN-DGA#ANMAT

positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia,

- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia,
- pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR),
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α ,
- pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

No se ha determinado el efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea.

En pacientes adultos y pediátricos, la efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta en pacientes adultos con DFSP no resecable y/o metastásico. La experiencia con imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección 5.1). Excepto en LMC de diagnóstico reciente en fase crónica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

Acción farmacológica:

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

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

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

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

Además, Imatinib es un inhibidor del receptor tirosinasa para el Factor de Crecimiento

Derivado de Plaquetas (FCDP) y el factor de células tallo (FCT), c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por ambos. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales estromales gastrointestinales (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit.

Farmacocinética:

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

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

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

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

El clearance de Imatinib típico de un paciente de 50 años pesando 50 kg, es de aproximadamente 8.5 L/h, mientras que para un paciente de 50 años pesando 100 kg el clearance es de alrededor de 11.8 L/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste a la dosis con base en el peso corporal. El sexo de los individuos no afecta la cinética de Imatinib.

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

Farmacocinética en niños: Imatinib se absorbe de forma rápida al ser administrado por vía oral a pacientes pediátricos, al igual que en los pacientes adultos, con una $C_{máx}$ entre las 2hs y 4 hs. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m² logra una exposición idéntica a la que se observa con la dosis de 400 mg y 600 mg de los adultos, respectivamente. La comparación de las ABC⁽⁰⁻²⁴⁾ de los días 8 y 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/m² revela una acumulación del fármaco igual a 1.7 veces con la administración repetida de una dosis diaria.

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

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

Posología - Modo de administración:

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 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 se deben administrar una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg se debe administrar en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Se debe administrar la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en LCM en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20% plaquetas > 100 x 10⁹/l.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas > 100 x 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos $\geq 30\%$ en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatosplenomegalia.

Duración del tratamiento: en los ensayos clínicos, el tratamiento con imatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha estudiado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg o 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o con crisis blástica, se pueden considerar en ausencia de reacciones adversas graves y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LMC en niños

La dosificación en niños se debe basar en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento se puede administrar una vez al día o, alternativamente, se puede dividir la dosis en dos administraciones - una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 3 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia graves no relacionados con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Los hematólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad deben supervisar el tratamiento durante todas las fases.

Pauta de tratamiento: en base a los datos existentes, imatinib ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia (ver sección 5.1) para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con imatinib puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a imatinib han mostrado mejores resultados.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con imatinib a 600 mg/día es segura, eficaz y se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda la dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día.

Duración del tratamiento: en el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días - 60 meses).

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al medicamento si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento se debe prolongar mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para DFSP

La dosis recomendada de imatinib es de 800 mg/día para pacientes adultos con DFSP.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento se puede reanudar según corresponda dependiendo de la gravedad 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 se debe interrumpir 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 se puede entonces continuar a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis se debe reducir 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 graves, tal como se indica en la siguiente tabla.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica SMD/SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 300 mg.
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m².
LMC fase acelerada y en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 0,5 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 no esta relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥

		1x10 ⁹ /l y plaquetas RAN ≥ 20x10 ⁹ /l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 260 mg/m². 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m². 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m².
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0x10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a 600 mg. <p>Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 400 mg.</p>

RAN= recuento absoluto de neutrófilos

^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ en menores de 1 año de edad (ver sección 5.1). La experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP 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 y SHE/LEC en los ensayos clínicos, no se puede hacer una recomendación posológica.

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 se puede reducir en caso que no sea bien tolerada.

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 pacientes se recomienda precaución. La dosis se puede reducir en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis se puede aumentar por falta de eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en pacientes 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 en la farmacocinética relacionada con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.

Contraindicaciones:

Está contraindicado para aquellos pacientes hipersensibles al Imatinib y/o algunos de los excipientes indicados en su composición.

Advertencias y Precauciones

Cuando se administra imatinib con otros medicamentos, existe un potencial de interacciones entre medicamentos. Se debe tener precaución al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos, sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos.

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*,

también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes se deben controlar estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) se deben monitorizar cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos. Se debe tener en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Se debe monitorizar estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas.

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención grave de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib. Por tanto es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Se debe estudiar cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, se deben llevar a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción

ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se debe considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento se debe considerar el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales (ver sección 4.8). En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, se deberán aplicar prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Imatinib.

Síndrome de lisis tumoral Antes de iniciar el tratamiento con Imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva en hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Imatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Riego de Fototoxicidad

Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con Imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y uso de cremas con protector solar alto en las parte expuestas.

Deterioro de la función renal

Los pacientes en tratamiento durante largo tiempo con Imatinib pueden ver deteriorada su función renal, y por eso deben ser evaluados periódicamente. Además se recomienda a los pacientes en tratamiento durante largo tiempo con Imatinib evitar la administración concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, agentes de contraste radiológico, inoglucósidos, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides) siempre que sea posible, ya que pueden potenciar la toxicidad renal y conducir a un deterioro acumulativo de la función renal

Hipersensibilidad a lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

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

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

La concentración de Imatinib puede disminuir debido al aumento de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4, ejemplo:

dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan. En los pacientes en que la rifampicina u otros inductores de CYP3A4 estén indicados, se han de considerar otras opciones terapéuticas con un menor potencial de inducción enzimática.

Medicamentos que pueden tener su concentración plasmática alterada por Imatinib:

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de sinvastatina es aumentada 2 y 3.5 veces, respectivamente, por la presencia de Imatinib. Lo que indica una inhibición del imatinib a la isoenzima CYP3A4, cuyo sustrato es la sinvastatina. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con una estrecha ventana terapéutica, como por ejemplo: ciclosporina o pimozida.

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

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

Debido a que la warfarina se metaboliza por CYP2C9 y CYP2C19, y estas son inhibidas por Imatinib, en los pacientes anticoagulados con cumarinas es necesario el monitoreo del tiempo de protrombina a corto plazo al inicio y al final de la terapia con Imatinib y cuando se altera la dosificación. No se deberá descartar el reemplazo por heparina de bajo peso molecular o standard.

Imatinib inhibe *in vitro* la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450 a concentraciones similares a aquellas que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 se aumenta de manera potencial cuando se coadministra con Imatinib. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda tener precaución.

Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio:

Hematología: En citopenias por LMC, particularmente neutropenia y trombocitopenia, se han encontrado una mayor frecuencia a dosis elevadas mayores a 750 mg. La presencia de estas citopenias, se ha visto que es dependiente de la etapa de la enfermedad. Cuando la LMC fue recientemente diagnosticada las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de grado 3 ó 4 (recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) fue entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenia y trombopenia,

respectivamente) que la de los pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica (14% neutropenia y 7% trombopenia). En la LMC de fase crónica recientemente diagnosticada se observó trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) y neutropenia grado 4 (recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$) en 2% y en menos de 1% de pacientes, respectivamente. La duración promedio de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pueden ser tratados por lo general con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib, pero en casos raros puede llevar a la discontinuación permanente del tratamiento.

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

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

Otras alteraciones de las pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente biometrías hemáticas completas. El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia y trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la etapa de la enfermedad que se esté tratando y son más frecuentes en pacientes con LMC en fase acelerada o con crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. El tratamiento con Imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, conforme se recomienda en Posología - Modo de administración.

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

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

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

En un ensayo de fertilidad sobre ratones machos, en período de apareamiento, se observó un descenso de los pesos testiculares y epididimales y movilidad de los espermatozoides a una dosis de 60 mg/kg (equivalente a 600 mg en humanos). Esto no se observó cuando se administraron dosis menores o iguales a 20 mg/kg de ratón (equivalente a 200 mg en humanos). No se observó ningún efecto en el apareamiento o en el número de ratas hembras embarazadas. En ratas hembras embarazadas a las cuales se le administró Imatinib con 45 mg/kg (equivalente aproximadamente a 400 mg de la dosis humana) se observó pérdida vaginal roja.

Embarazo

No existen datos precisos sobre el uso de Imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo potencial para el feto. Imatinib no debe utilizarse durante el embarazo, excepto cuando sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto. Debe recomendarse a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia:

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

Se recomienda interrumpir la lactancia para prevenir posibles efectos tóxicos.

Pediatría:

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

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 con leucemia mieloide crónica (LMC) o GIST maligno en etapas avanzadas pueden tener múltiples condiciones clínicas confusas que pueden hacer difícil la evaluación de la causalidad de los eventos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la coadministración de numerosos medicamentos.

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

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

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

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

Las frecuencias se definen como:

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

- *Raros* (Menores al 0.1%).

Infecciones e infestaciones:

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

Trastorno del sistema circulatorio y linfático:

Muy comunes: neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Comunes: neutropenia febril.

Poco comunes: pancitopenia, depresión de médula ósea.

Trastorno del metabolismo y nutrición:

Comunes: anorexia.

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

Raros: hipercalcemia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: cefalea.

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

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

Raros: Edema cerebral, incremento de la presión intracraneal.

Trastornos oculares:

Comunes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, vista borrosa.

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

Raros: edema macular, papiledema, hemorragia retiniana.

Trastornos auditivos y laberínticos:

Poco comunes: vértigo, tinnitus.

Trastornos cardiacos:

Poco comunes: insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, taquicardia.

Trastornos vasculares:

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: epistaxis, disnea.

Poco comunes: tos, derrame pleural, dolor faringolaríngeo.

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

Raros: colitis.

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: enzimas hepáticas elevadas.

Poco comunes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.

Raros: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

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

Poco comunes: Petequia, contusión, aumento de la sudación, urticaria, onicoclasia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queilitis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas.

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

Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y óseo:

Muy comunes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético.

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

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del sistema reproductor y mamarios:

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy comunes: retención de líquidos y edema, fatiga.

Comunes: pirexia, debilidad, escalofríos.

Poco comunes: malestar, hemorragia.

Raros: anasarca.

Otros:

Comunes: aumento de peso.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a ANMAT - Farmacovigilancia

Sobredosis:

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones. En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación y deberá administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

6400 mg (dosis única): un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.

8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente se deberá someter a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777”

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

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

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Presentación:

TAGONIB 100: envases con 24, 30, 48, 60, 96,120 y180 comprimidos recubiertos

TAGONIB 400: envases con 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 53.186

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsulesargentina.com.ar

Elaboración: Ernesto de las Carreras 2469-Beccar- Pdo. San Isidro- Prov. de Bs. As.

Fecha de última revisión: .../.../...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-45532050 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.12 21:57:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.12 21:57:11 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

**Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas**

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Calquence®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Calquence®**
3. Cómo utilizar **Calquence®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Calquence®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence® y para qué se utiliza

Calquence® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

No se sabe si **Calquence®** es seguro y eficaz en niños.

Para qué se utiliza Calquence®

Calquence® es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).


Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21357

2. Qué necesita saber antes de utilizar Calquence®

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar **Calquence®**

Antes de tomar **Calquence®**, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Se ha sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede detener **Calquence®** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- Tiene una infección.
- Tiene o tuvo infección por el virus de la hepatitis B (VHB).
- Está embarazada o planea quedar embarazada. **Calquence®** puede dañar a su bebé por nacer y causar problemas durante el parto.
- Si se encuentra en edad fértil, su médico puede indicarle realizar un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con **Calquence®**
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con **Calquence®** y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence®**.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **Calquence®** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **Calquence®** y durante 2 semanas después de su dosis final de **Calquence®**.

Calquence® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **Calquence®**.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar **Calquence®** con otros medicamentos determinados puede afectar el funcionamiento de **Calquence®** y puede causar efectos secundarios. Especialmente, informe a su médico si toma un medicamento anticoagulante.

3. Cómo tomar Calquence®

- Tome **Calquence®** exactamente como su médico le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Calquence®** a menos que su médico se lo indique.
- Si usted desarrolla ciertos efectos secundarios, su médico le puede indicar que disminuya su dosis, que interrumpa temporalmente o que deje de tomar completamente **Calquence®**.
- Tome **Calquence®** 2 veces al día (con aproximadamente 12 horas de diferencia).
- Tome **Calquence®** con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de **Calquence®** enteras con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.
- Si necesita tomar un medicamento antiácido, tómelo 2 horas antes o 2 horas después de tomar **Calquence®**.
- Si necesita tomar otros medicamentos determinados llamados reductores de ácido (bloqueadores del receptor H2), tome **Calquence®** 2 horas antes del medicamento reductor de ácido.
- Si olvida una dosis de **Calquence®**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 3 horas de su hora de dosificación habitual, saltee la dosis omitida y tome su siguiente dosis de **Calquence®** a la hora programada. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020
FDA Nov-19

Página 2 de 4

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT
Farm. And. de Aranguren
Co-Directora Técnica
M.N. 17635
M.P. 21354

Si utiliza más Calquence® del que debe

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Calquence® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- Durante el tratamiento con **Calquence®** se pueden producir **problemas de sangrado (hemorragia)**, y pueden ser serios. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando un medicamento anticoagulante. Informe a su médico si tiene signos o síntomas de sangrado, que incluyen:
 - sangre en sus heces o heces negras (parece alquitrán)
 - orina rosa o marrón
 - sangrado inesperado o sangrado que es severo o que no puede controlar
 - vómito con sangre o vómito que parece café molido
 - expectoración con sangre o con coágulos de sangre
 - mareos
 - debilidad
 - confusión
 - cambios en su habla
 - dolor de cabeza que dure mucho tiempo
 - hematomas de color rojo púrpura en la piel
- Las **infecciones** graves se pueden producir durante el tratamiento con **Calquence®** y pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o síntomas similares a los de la gripe. Su médico puede recetarle algún medicamento si experimenta un riesgo elevado de infección.
- **Disminución de los recuentos de células sanguíneas.** La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) es común con **Calquence®**, pero también puede ser severa. Su médico debe hacer análisis de sangre mensuales para controlar sus recuentos sanguíneos.
- **Segundos cánceres primarios.** Se han producido nuevos cánceres en personas durante el tratamiento con **Calquence®**, incluido cánceres de piel. Use protección solar cuando esté afuera a la luz del sol.
- **Problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular)** se han producido en personas tratadas con **Calquence®**. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:
 - su latido cardíaco es rápido o irregular
 - se siente aturdido o mareado
 - vahídos (se desmaya)
 - dificultad para respirar
 - molestias en el pecho

Los efectos secundarios más frecuentes de Calquence® incluyen:

- dolor de cabeza
- diarrea
- cansancio
- dolores musculares
- hematomas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Calquence**[®].

Informe a su médico inmediatamente si nota los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Si observa algún efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Cómo conservar **Calquence**[®]

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENCE) que se indica en el envase.

Conserve **Calquence**[®] a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C.

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de **Calquence**[®]

- El principio activo es acalabrutinib.

Los demás ingredientes son: celulosa microcristalina silicificada, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio y almidón glicolato sódico.

Presentación: Envases conteniendo 60 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-151 85, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Calquence[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-12816279 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.12 21:56:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.12 21:56:36 -03:00