



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7524

BUENOS AIRES, 03 DE NOVIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000308-13-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOTECHNO PHARMA SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7524

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOTECHNO PHARMA SRL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7524

especialidad medicinal de nombre comercial IMATECH y nombre/s genérico/s IMATINIB MESILATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 22/08/2014 13:37:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 22/08/2014 13:37:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 06/10/2014 10:45:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 06/10/2014 10:45:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 06/10/2014 10:45:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 06/10/2014 10:45:50.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7524

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000308-13-6



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar Imatech®.

GARCIA Gomez Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotecnología S.A.
30709594512

- Conserve este prospecto, puede tenerlo en su poder.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solo para usted. No se lo administre a otra persona ni lo utilice para tratar otra enfermedad.

¿QUE ES IMATECH® Y PARA QUE SE UTILIZA?

Imatech® es un medicamento para tratar el cáncer. Contiene la sustancia activa imatinib. Imatech® está indicado para el:

- **Tratamiento de pacientes adultos y niños con leucemia mieloide crónica (LMC).** La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Los glóbulos blancos o leucocitos ayudan al control de las infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en las que ciertos leucocitos anormales (llamadas células mieloides) crecen sin control. Imatech® inactiva una enzima llamada Bcr - Abl tirosina kinasa, que es decisiva en la aparición y evolución de la leucemia mieloide crónica (LMC). Por lo tanto, Imatech® bloquea los procesos celulares que causan que la médula ósea normal pase a ser maligna e inhibe el crecimiento de las células leucémicas.
- **Leucemia linfoblástica aguda con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+ en pacientes adultos).** La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos, en la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) Imatech® bloquea los procesos celulares desencadenados por la tirosina kinasa Bcr- Abl inhibiendo los glóbulos blancos anormales (denominados "linfoblastos").
- **Tratamiento de pacientes con neoplasia de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).**
Los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) son neoplasias que afectan el estómago y los intestinos, que se originan a partir del crecimiento descontrolado de células de los tejidos de soporte de estos órganos. Imatech® inhibe el crecimiento de estas células.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** El Dermatofibrosarcoma protuberans es un cáncer del tejido subcutáneo en el que determinadas células empiezan a desarrollarse de manera descontrolada. Imatech® inhibe el crecimiento de estas células.

- **Mastocitosis sistémica (MS).** La mastocitosis sistémica es una enfermedad en la que unas células de la sangre llamadas mastocitos empiezan a proliferar y crecer fuera de los mecanismos de control normales.
- **Síndrome Hipereosinofílico y/o Leucemia Eosinofílica crónica (SHE/LEC).** El síndrome hipereosinofílico y la leucemia eosinofílica crónica son enfermedades en las que unas células de la sangre llamadas eosinófilos empiezan a proliferar y crecer fuera de los mecanismos de control normales.
- **Síndrome Mielodisplásico/Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP).** El síndrome mielodisplásico/enfermedad mieloproliferativa es una enfermedad en la que unas células de la sangre empiezan a proliferar y crecer fuera de los mecanismos de control normales.

¿CÓMO FUNCIONA IMATECH®?

Imatech® detiene la producción de células anormales en las enfermedades listadas arriba.

Consulte a su médico si tiene alguna duda de por qué se le ha recetado este medicamento.

MONITOREO DURANTE EL TRATAMIENTO CON IMATECH®

Su médico monitoreará regularmente su condición para verificar si Imatech® está teniendo el efecto deseado. También se le realizarán exámenes de sangre regulares para ver si Imatech® es tolerado (por ejemplo células de la sangre, función del hígado, función tiroidea). Usted será pesado regularmente mientras tome Imatech®.

ANTES DE TOMAR IMATECH®

Su tratamiento con Imatech® solo será prescrito por un doctor con experiencia en terapias contra el cáncer

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le haya dado su médico. Estas pueden ser diferentes de las contenidas en este prospecto.

Lea las siguientes instrucciones antes de usar Imatech®.

No debe tomar Imatech®:

- Si es alérgico (hipersensible) a imatinib o a cualquiera de los demás componentes de Imatech®, detallados al principio de este prospecto.

Consulte a su médico si usted cree que puede ser alérgico.

Tenga especial cuidado con Imatech®:

- Si usted tiene o ha tenido algún problema de hígado, riñón o cardíaco.
- Si usted está o cree que puede estar embarazada (ver a continuación).

- **Si usted está amamantando** (ver a continuación).
- **Si está en tratamiento con levotiroxina secundario a extirpación de tiroides.**
- **Si usted está recibiendo tratamiento con otros medicamentos, en particular los medicamentos listados en la sección "Toma de otros medicamentos"**

Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta algunos de los siguientes efectos durante el tratamiento con Imatech®:

- Gano peso rápidamente, hinchazón de las extremidades (muñecas, tobillos), hinchazón generalizado como hinchazón de la cara (signos de retención de fluidos).
- Debilidad, sangrado espontáneo o moretones, infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (signos de nivel bajo de células de sangre).
- Dolor abdominal severo, vómito con sangre, materia fecal con sangre o materia fecal oscura (signos de desórdenes gastrointestinales).
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o disconfort de las articulaciones asociado con valores de laboratorio anormales (como niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo y niveles bajos de calcio en la sangre).

Uso en personas de edad avanzada (65 años de edad y más)

Imatech® puede ser utilizado en personas mayores de 65 años.

Uso en niños y adolescentes (menos de 18 años de edad)

Imatech® es un tratamiento adecuado para niños y adolescentes con leucemia mieloide crónica (LMC). Se carece de experiencia sobre el uso de Imatech® en niños menores de 2 años.

Algunos niños y adolescentes que tomen Imatech® pueden tener retraso en el crecimiento. El doctor monitoreará el crecimiento en visitas regulares.

Embarazo

Imatech® no está recomendado durante el embarazo ya que puede dañar al bebé. Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo informe a su médico. Su médico discutirá con usted los riesgos potencial de utilizar Imatech® durante el embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando. No debe amamantar durante el tratamiento con Imatech®.

Mujeres con potencial de procreación

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras toman Imatech®

Conducción y uso de máquinas

En caso de que usted experimente eventos adversos, tales como mareos, somnolencia y visión borrosa, deberá tener especial cuidado en la conducción o uso de máquinas.

Toma de otros medicamentos

Imatech® puede interferir con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los que no le han sido recetados por un médico, incluidos:

- Algunos medicamentos indicados para control de ciertas infecciones como ketoconazol, itraconazol, eritromicina o claritromicina.
- Algunos medicamentos utilizados en epilepsia como ser carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, fofenitoina o primidona.
- Algunos medicamentos para reducir el colesterol como ser simvastatina.
- Algunos medicamentos utilizados para controlar desórdenes mentales como ser benzodiazepina o pimozida.
- Algunos medicamentos para control de la presión arterial elevada o desórdenes cardiacos como los bloqueantes de canales de calcio o metoprolol.
- Rifampicina, droga utilizada para tratar la tuberculosis.
- Hierba de San Juan, hierba medicinal utilizada en el tratamiento de depresión y otras condiciones.
- Dexametasona, medicina antiinflamatoria.
- Ciclosporina, medicina inmunosupresora.
- Paracetamol, medicina para control del dolor y de la fiebre.
- Warfarina, medicina para tratar trastornos de la coagulación (trombos y coágulos).

Estos medicamentos deben evitarse durante el tratamiento con Imatech®. Si se encuentra en tratamiento con alguno de ellos antes de iniciar el tratamiento con Imatech®, su médico puede ofrecerle alguna alternativa.

Avísele a su médico sobre cualquier nueva medicina que se le indique durante el tratamiento con Imatech®.

¿COMO DEBE SER ADMINISTRADO IMATECH®?

Siga exactamente las instrucciones que le dé su médico. No sobrepase la dosis recomendada.

¿QUE CANTIDAD TOMAR?

Adultos

Su médico le indicará cuántos comprimidos de Imatech® debe tomar.

Si Usted está siendo tratado por **leucemia mieloide crónica (LMC)**, la dosis inicial habitual administrada una vez al día por boca es de:

- 1 comprimido de 400 mg (400 mg de Imatech®) ó
- 1 comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg cada uno (600 mg de Imatech®)

Si usted está siendo tratado por **tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST)**, la dosis inicial es de:

- 1 comprimido de 400 mg (400 mg de Imatech®), administrado una vez por día por boca.

Para aquellos pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), su doctor puede prescribirle una dosis mayor o menor dependiendo de cómo responda al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg debe tomar una dosis de 400 mg (1 comprimido) en la mañana y otra dosis en la tarde.

Si padece Leucemia linfoblástica aguda con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+):

- La dosis inicial es de 600 mg en forma de un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg una vez al día.

Si padece Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP):

- La dosis inicial es de 800 mg diarios, en forma de un comprimido de 400 mg en la mañana y otro comprimido de 400 mg en la noche.

Si padece Mastocitosis sistémica (MS):

La dosis inicial es de 400 mg, en una dosis diaria de un comprimido de 400 mg al día. Para algunos pacientes (con Mastocitosis sistémica asociada a eosinofilia) la dosis inicial es de 100 mg diarios, (1 comprimido de 100 mg/día). Su doctor puede decidir incrementar la dosis a 400 mg por día dependiendo de la respuesta al tratamiento.

Si padece Síndrome Hipereosinofílico y/o Leucemia Eosinofílica crónica (SHE / LEC):

- La dosis usual de inicio de tratamiento es de 400 mg por día, como una única dosis diaria. En pacientes con Síndrome Hipereosinofílico y/o Leucemia Eosinofílica crónica SHE/ LEC con FIPL1-PDGFR α fusión kinasa la dosis inicial es de 100 mg diarios (1 comprimido de 100 mg/día). Su doctor puede decidir aumentar la dosis a 400 mg una vez al día, dependiendo de la respuesta terapéutica que usted presente.

Si padece Síndrome Mielodisplásico/Enfermedad mieloproliferativa (SMD / EMP):

- La dosis inicial es de 400 mg en forma de un comprimido de 400 mg por boca.

Niños

El médico le indicará cuántos comprimidos de Imatech® le administrará al niño. La cantidad de Imatech® a ser administrada dependerá del estado en que se encuentra el niño, de su tamaño corporal y de su altura.

La dosis diaria total a ser administrada a un niño no podrá excederse. También se puede dividir la dosis diaria total en dos tomas, una de 400 mg en la mañana y otra de 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) a la noche.

El tratamiento puede ser administrado como una dosis diaria o alternativamente la dosis diaria puede ser dividida en dos administraciones (una por la mañana y otra por la tarde).

¿COMO TOMAR IMATECH®?

Debe tomar Imatech® con alimentos, esto ayudará a proteger su estómago.

Traque los comprimidos enteros con un vaso grande con agua.

Para los casos en que los pacientes tuvieran dificultades para tragar, podrán dispersarse los comprimidos en un vaso grande con agua no gasificada o con jugo de manzana.

Para ello:

- Coloque la cantidad requerida de comprimido/s en suficiente cantidad de líquido (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y de 200 ml para un comprimido de 400 mg).
- Revuelva con una cuchara hasta la completa desintegración del/de los comprimido/s.
- De inmediato ingiera el contenido total del vaso. Usted puede dejar trazas del/de los comprimido/s en el vaso después de la ingesta.

¿Cuándo y durante cuánto tiempo tomar Imatech®?

Su médico determinará durante cuánto tiempo deberá tomar Imatech®. Asegúrese que toma Imatech® durante el tiempo que su médico le indicó.

Si usted toma más Imatech® del que debiera:

Si piensa que puede haber tomado accidentalmente más Imatech® del que debiera, hable de inmediato con su médico. Pudiera requerir atención médica.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Imatech® puede tener efectos adversos. Estos son normalmente de leves a moderados. No se alarme por la lista de posibles efectos adversos: usted puede no experimentar ninguno.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias las cuales se definen a continuación:

Muy frecuentes: afectan a más de 10 por cada 100 pacientes

Frecuentes: afectan entre 1 y 10 por cada 100 pacientes

Infrecuentes: afectan entre 1 y 10 cada 1000 pacientes

Raros: afectan entre 1 y 10 cada 10000 pacientes

Muy raros: afectan menos de 1 cada 10000 pacientes

Algunos efectos pueden ser serios:

Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los eventos adversos listados a continuación:

Los siguientes efectos adversos son comunes o muy comunes

- Rápido aumento de peso, edema de extremidades, edema generalizado como inflamación de la cara (signo de retención de líquidos).

- Debilidad, sangrado espontáneo o aparición de moretones, infecciones frecuentes acompañadas de fiebre y escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (aftas) (signos de disminución del recuento de glóbulos blancos).

Muy raros o infrecuentes

- Palidez cutánea, cansancio, falta de aire, orina oscura (signos de glóbulos rojos bajos).
- Disminución de la visión, visión borrosa, sangre en el ojo.
- Dolor de pecho, temperatura, cansancio, ritmo irregular del corazón (signo de enfermedad cardíaca como ataque cardíaco, angina).
- Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, fiebre (signo de enfermedad inflamatoria de los intestinos).
- Erupción severa, piel roja, ampollas en los labios, piel o boca, despellejamiento, fiebre, picazón, quemazón, aparición de manchas rojas o púrpuras, erupción pustular (signo de desorden cutáneo).
- Dolor de cadera o dificultad para caminar.
- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis).
- Dolor de cabeza severo, debilidad o parálisis de piernas, brazos o cara, dificultad para hablar, pérdida brusca de la conciencia (signos de enfermedad del sistema nervioso).
- Convulsiones

- Sensación de cabeza liviana, mareo o desmayo (pueden ser signos de presión sanguínea baja).
- Dedos fríos o entumecidos (signo de síndrome de Raynaud).
- Dolor abdominal severo, vómito con sangre, materia fecal negra o con sangre.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina oscura o color amarillo de la piel o los ojos (signo de enfermedad del hígado), hinchazón del abdomen/fluidos en el abdomen, constipación, dolor de estómago (signos de desórdenes gastrointestinales).
- Sed, pérdida de peso y disminución de la cantidad de orina. (Signos de poca ingestión de agua).
- Sangre en la orina
- Edema y dolor en alguna parte del cuerpo.
- Tos, dificultad para respirar, respiración dolorosa, sibilancias, dolor al respirar (signos de infecciones de pulmón/desórdenes).
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (signos de cambio de los niveles de potasio en sangre).
- Espasmos musculares, fiebre, orina rojiza amarronada, desórdenes de riñón, debilidad y dolor muscular (signo de desórdenes musculares).
- Dolor pélvico, a veces acompañado de náuseas y vómitos, sangrado vaginal inesperado, mareos, (signos de desórdenes ginecológicos).
- Reacciones alérgicas severas que pueden resultar en dificultad para respirar y mareos.
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina oscura, cansancio y/o disconfort en articulaciones asociado con resultados de laboratorio anormales (como niveles elevados de potasio, ácido úrico, fósforo y niveles bajos de calcio en sangre).
- Cefalea severa, mareos, visión borrosa (signos de presión aumentada en el cráneo).

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos, avise a su médico.

Algunos otros efectos adversos son muy comunes:

- Dolor de cabeza.
- Náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, dolor abdominal.
- Urticaria con picazón, enrojecimiento y quemazón.
- Calambres musculares, dolor muscular y de los huesos.
- Hinchazón de los párpados o alrededor de los ojos.
- Fatiga.

- Aumento de peso.

Algunos otros efectos adversos son comunes:

- Insomnio.
- Mareo.
- Cosquilleo, dolor o entumecimiento de las manos, pies, piernas o alrededor de la cadera.
- Problemas del gusto.
- Disminución de la sensibilidad de la piel.
- Lagrimeo con picazón, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), aumento de la producción de lágrimas, ojos secos.
- Oleadas de calor.
- Nariz sangrante.
- Boca seca.
- Hinchazón en el abdomen, flatulencia, diarrea, constipación, quemazón en el pecho, náuseas y dolor de estómago (signos de gastritis).
- Resultados anormales de análisis de función hepática.
- Piel seca.
- Picazón.
- Pérdida o adelgazamiento del cabello.
- Sudor nocturno.
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad).
- Hinchazón de las articulaciones.
- Escalofríos.
- Pérdida de peso.
- Pérdida de apetito.
- Úlceras en la boca.
- Debilidad
- Fiebre

Otros efectos adversos son infrecuentes

- Enrojecimiento y/o inflamación en las palmas de las manos y plantas de los pies que pueden acompañarse de sensación de adormecimiento y dolor quemante.
- Infección respiratoria superior produciendo tos,
- Nódulos de linfas agrandados.
- Congestión nasal,
- Estornudos,
- Dolor de garganta

- Cefalea
- Presión facial o estornudos,
- Cefalea severa acompañada por náuseas,
- Vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña)
- Síntomas de gripe,
- Infección del tracto urinario,
- Articulaciones dolorosas e hinchadas,
- Depresión,
- Ansiedad,
- Somnolencia,
- Temblor,
- Desórdenes de la memoria
- Necesidad de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones incómodas
- Irritación del ojo
- Dolor del ojo o enrojecimiento
- Hinchazón o picazón de los párpados,
- Mareos
- Dificultad para oír
- Ruido en el oído
- Ritmo cardíaco acelerado
- Hipertensión
- Frío periférico
- Inflamación de los labios,
- Dificultad para tragar,
- Sudoración incrementada
- Decoloración de la piel
- Uñas decoloradas
- Uñas rotas de la mano o el pie,
- inflamación de los folículos del pelo,
- Enrojecimiento alrededor de los codos o rodillas,
- Oscurecimiento de la piel,
- Crecimiento de los senos en hombres y mujeres,
- Edema en los testículos
- Problemas de erección,

- Periodos menstruales irregulares y pesados,
- Desordenes sexuales,
- Deseo sexual disminuido,
- Dolor en los pezones,
- Dolor de pecho,
- Malestar,
- Infección viral como resfrío,
- Infección del tracto respiratorio superior que incluye la nariz (sinusitis),
- Dolor de garganta,
- Dedos fríos (síndrome de Raynaud),
- Dolor de espalda resultante de desórdenes de hígado,
- Orinar más frecuentemente,
- Aumento del apetito,
- Úlcera en el estomago
- Rigidez de articulaciones y músculos,
- Resultados de laboratorio anormales,
- Confusión
- Retraso en el crecimiento en niños y adolescentes

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los efectos anteriormente mencionados.

PRESENTACIONES

Imatech 100mg – Comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 180 comprimidos recubiertos.

Imatech 400mg – Comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO. No usar Imatech® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Conservar Imatech® en el envase original.

No utilizar ningún envase de Imatech® si se observa dañado o con signos de deterioro.

RECORDATORIO:

"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"

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

Elaborado en Laboratorio Eczane Pharma: Laprida 43 – Avellaneda (1870) – Buenos Aires – Argentina

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires – Argentina. Tel.: (011) – 4762 -0201

Director Técnico: Germán R. Garcia - Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de Última Revisión: Agosto de 2014.



**LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.**

8. Proyecto de prospecto



IMATECH® 100 y 400 mg
IMATINIB MESILATO
Comprimidos recubiertos

GARCIA German Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotechno Pharma SA
30709594512

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada.

Cada comprimido recubierto contiene:	100mg	400mg
Imatinib mesilato	119,5	478,0
Manitol CD	85,0	340,0
Celulosa microcristalina 112	72,5	290,0
Kollidon CL-SF	12,0	48,0
Dioxido de silicio coloidal	4,5	18,0
Estearil fumarato de Na	6,5	26,0
Cubierta	6,0	24,0

Cubierta cada 100mg de contiene:

<i>HPMC</i>	60.4	60.4
<i>Polietilenglicol 400</i>	8.1	8.1
<i>Dióxido de titanio</i>	8,0	8,0
<i>Quinoleína Laca aluminica</i>	23,6	23,6

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosina kinasa

Código ATC: L01XE01

INDICACIONES

Imatech® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica.
- Pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α .

- Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón α . No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico / síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido.
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa desconocida.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico.
- Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable.
- Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora de proteína-tirosina-quinasas que inhibe con gran potencia la Bcr-Abl tirosina-quinasa, así como varias tirosina-quinasas de receptores: Kit, el receptor del factor de células precursoras (SCF) codificado por el proto-oncogén c-Kit, los receptores del dominio de discoidina (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores α y β de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y PDGFR- β). El imatinib también puede inhibir procesos celulares mediados por la activación de estas quinastas de receptores.

Acción farmacológica

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina kinasa, que inhibe de forma potente la tirosina kinasa Bcr-Abl *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares Bcr-Abl positivas y de células leucémicas frescas de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo. En ensayos de cultivo de colonias utilizando sangre periférica *ex vivo* y muestras de médula ósea, imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

In vivo el compuesto muestra tener actividad antitumoral como agente único en modelos animales, utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.

Además, imatinib es un potente inhibidor del receptor tirosina kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de células stem (SCF), c-Kit, e inhibe los procesos celulares mediados por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de células stem (SCF). *In vitro*, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células neoplásicas de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresa una mutación activadora de kit.

Se ha propuesto que en la patogenia de síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo (SMD/TMP), síndrome hipereosinofílico (SHE/LEC) y dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) podrían estar implicadas la activación constitutiva del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o de las proteína-tirosina-kinasas Abl a raíz de una fusión con diversas proteínas o de la producción constitutiva del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Por otro lado, la activación constitutiva de c-Kit o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) podría estar implicada en la patogenia de la Mastocitosis sistémica (MS). Imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células impulsada por la actividad desregulada de las cinasas del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Kit y Abl.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Imatech® (mesilato de imatinib) ha sido evaluada en un rango de dosis de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 ó día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

La media de la biodisponibilidad absoluta para imatinib es del 98%. El coeficiente de variación para el ABC plasmática de imatinib está en el rango del 40-60% después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se redujo mínimamente (11% de reducción de la C_{max} y prolongación de T_{max} de 1,5 h), con una pequeña reducción del ABC (7,4%) comparado con condiciones de ayuno.

Distribución

En base a los experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de Imatinib, el 95% aproximadamente está unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y a la alfa-ácido-glicoproteína, con una pequeña unión a lipoproteínas.

Metabolismo

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado piperazina N- desmetilado (CGP 71588), el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto madre. El área bajo la curva plasmática que se halló para el metabolito fue sólo 16% de ABC de imatinib. La unión a las proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es semejante a la del compuesto original.

Eliminación

En base a la recuperación de compuesto(s) después de una dosis oral de imatinib marcado con C^{14} , aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en las heces (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), constituyendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue aproximadamente de 18 h, sugiriendo que una dosis única diaria es apropiada. El aumento en la media del ABC fue lineal con el incremento de dosis y proporcional a la dosis, en el rango de 25-1000 mg de imatinib. No hubo cambios en la cinética de imatinib dosis repetidas y la acumulación fue de 1,5- 2,5 veces en el estado estacionario, cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población

En base al análisis farmacocinético de la población, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes mayores de 65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso corporal en el clearance de imatinib es tal, que para un paciente que pesa 50 Kg, el clearance medio esperado es de 8,5 L/h., mientras que, en un paciente que pese 100 Kg, el clearance aumentará hasta 11,8 L/h. Estos cambios no son considerados suficientes para poder justificar un ajuste de dosis en base al peso corporal en Kg. El sexo de los individuos no afecta la cinética de imatinib.

Ulteriores análisis farmacocinéticos de la población en el estudio de Fase III en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia mieloide crónica (LMC), mostraron que el efecto de covariables y tratamientos concomitantes tanto en el clearance como en el volumen, parecen ser pequeños y no son lo suficientemente pronunciados como para justificar un ajuste de dosis.

Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, imatinib fue rápidamente absorbido después de la administración oral en los pacientes pediátricos en estudios de Fase I y II. La dosificación en niños a 260 y 340 mg/m² alcanzó la misma exposición que las dosis respectivas de 400 y 600 mg en los pacientes adultos. La comparación del ABC₍₀₋₂₄₎ en el día 8 y en día 1 de la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación de 1,7 veces de droga, después de dosificaciones diarias únicas a repetición.

Alteraciones de la función orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en grado significativo por los riñones. En los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, la exposición plasmática parece ser mayor que en los pacientes con función renal normal. La exposición es aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor, lo que corresponde a una elevación de 1,5 veces de la glucoproteína ácida α (AGP) plasmática, a la que imatinib se une considerablemente. La depuración del medicamento libre es probablemente similar entre los pacientes con insuficiencia renal y función renal normal ya que la excreción renal representa solamente una vía menor de eliminación de imatinib (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "Propiedades farmacocinéticas").

Si bien los resultados del análisis farmacocinético revelaron una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó entre los pacientes con diversos grados de disfunción hepática, en comparación con los que presentaban una función hepática normal (ver secciones "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE

ADMINISTRACION", "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES", "REACCIONES ADVERSAS", "Acción farmacológica" y "Propiedades farmacocinéticas").

Datos sobre toxicidad preclínica

Imatinib ha sido objeto de estudios de farmacotoxicología, toxicidad de las dosis múltiples, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora. Los órganos diana asociados con la acción farmacológica de Imatinib son la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfáticos, las gónadas y el tubo digestivo. El hígado y los riñones se incluyen también entre ellos.

Imatinib ha resultado embriotóxico y teratógeno para las ratas. La fecundidad no se vio afectada en el estudio preclínico sobre fecundidad y desarrollo embrionario inicial, aunque se observaron disminuciones del peso de los testículos y epidídimos, así como una reducción de la cantidad de espermatozoides móviles en los machos que recibieron la dosis alta. En el estudio preclínico sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Imatech® tampoco afectó la fecundidad de las crías de la primera generación.

En el estudio de carcinogenia de 2 años en ratas, la administración de 15, 30 y 60 mg/Kg/día de imatinib produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de los machos con 60 mg/Kg/día y de las hembras con dosis ≥ 30 mg/Kg/día.

El examen histopatológico de los animales que murieron reveló miocardiopatía (ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papiloma de la glándula prepucial como causas principales de muerte o motivos de sacrificio. Los órganos efectores de las alteraciones neoplásicas fueron los riñones, la vejiga, la uretra, la glándula prepucial y la glándula clitorídea, el intestino delgado, las paratiroides, las suprarrenales y el estómago no glandular. Las mayores dosis examinadas que no produjeron efectos tóxicos en distintos órganos efectores con lesiones neoplásicas fueron las siguientes:

30 mg/Kg/día para riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y estómago no glandular, y 15 mg/Kg/día para la glándula prepucial y la glándula clitorídea.

Los papilomas y carcinomas de las glándulas prepuciales y clitorídeas ocurrieron con dosis de 30 y 60 mg/Kg/día de imatinib aproximadamente de 0,5 a 4 veces o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria humana (basado en el ABC) a 400 mg/día u 800 mg diarios respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basada en el ABC) con dosis de 340 mg/m². Los adenomas y carcinomas renales, así como los papilomas de la vejiga urinaria y uretra, adenocarcinomas del intestino delgado,

adenomas de la paratiroides, tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glandular sólo ocurrieron con dosis de 60 mg/Kg/día.

Se desconoce la relevancia que para la especie humana podrán tener estos datos del estudio de carcinogénesis con ratas. En un análisis sobre los datos de seguridad de los ensayos clínicos así como las notificaciones espontáneas de eventos adversos no se ha detectado que la incidencia general de neoplasias malignas aumente entre los pacientes tratados con imatinib, en comparación con la población general.

Las lesiones no neoplásicas que no se habían identificado en estudios preclínicos anteriores implicaron el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endócrinos y los dientes. Las alteraciones más importantes fueron la hipertrofia y dilatación cardíacas acompañadas de signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

POSOLOGIA y DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con hemopatías y sarcomas malignos según proceda.

La dosis prescrita debe ser administrada por vía oral, con una comida y un vaso grande con agua. Las dosis de 400 ó 600 mg deben administrarse una vez al día y la dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dos tomas de 400 mg, una en la mañana y otra en la noche.

Para los pacientes con dificultades para tragar los comprimidos recubiertos, se podrán dispersar los mismos en un vaso con agua no gasificada o con jugo de manzana. El número requerido de comprimidos será colocado en un vaso con el volumen apropiado de la bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para el comprimido de 400 mg) revolviendo con una cuchara. La suspensión obtenida debe ser administrada inmediatamente después de haber obtenido la desintegración completa del/los comprimido/s.

El tratamiento debe continuarse mientras el paciente se beneficie.

Dosificación en leucemia mieloide crónica (LMC)

La dosis recomendada de Imatech® es de 400 mg/día para pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica y de 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica.

El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg en pacientes en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día), en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y de neutropenia o de trombocitopenia

severas 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; ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la remisión hematológica o citogenética conseguida anteriormente.

Posología en leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

La dosis recomendada de Imatech® en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) recaída o refractaria es de 600 mg al día.

Síndrome mielodisplásico/ Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de Imatech® para pacientes adultos es de 400 mg/día.

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de Imatech® es de 400 mg/día para pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin la mutación de D816V c-Kit o estado mutacional desconocido o que no responde a otras terapias.

Para pacientes con mastocitosis sistémica agresiva (MSA) asociado a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionado con la fusión de la kinasa FIP1L1-PDGFR α , se recomienda iniciar con una dosificación de 100 mg/día. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg para estos pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga y si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Síndrome eosinofílico / Leucemia eosinofílica

La dosis recomendada de Imatech es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofílico / leucemia eosinofílica con fusión de la kinasa FIP1L1-PDGFR α demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg para estos pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga y si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Dosificación en tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST)

La dosis recomendada de Imatech® es de 400 mg para pacientes adultos con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) no resecaible y/o metastásico.

El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg debe ser considerado en ausencia de reacciones adversas de la droga cuando las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

La dosis recomendada de Imatech® es de 400 mg al día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección del tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST). Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Imatech®

Posología en el dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

La dosis recomendada de Imatech® en pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es de 800 mg al día.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas.

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de Imatech®, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después puede reanudarse el tratamiento, según corresponda, dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se observara aumento de bilirrubina >3 del límite superior normal (LSN) o de las transaminasas hepáticas en >5 LSN, deberá suspenderse la administración de Imatech® hasta tanto los niveles de bilirrubina hayan retornado a $<1,5$ LSN y los niveles de transaminasas a $<2,5$ LSN. El tratamiento con Imatech® puede ser entonces continuado con una dosis diaria reducida. En adultos la dosis será reducida de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y/o trombocitopenia severas, tal como se indica en el siguiente cuadro.

Cuadro 1: Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia

Mastocitosis sistémica acompañada de eosinofilia y síndrome hipereosinofílico (SHE/LEC) con kinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (dosis inicial de 100 mg).	RAN < $1.0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatech® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatech® (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave).
Leucemia mieloide crónica en fase crónica, Síndrome mielodisplástico/ Enfermedad mieloproliferativa, Mastocitosis sistémica, síndrome hipereosinofílico y tumor de estroma gastrointestinal (dosis inicial de 400 mg).	RAN < $1.0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatech® hasta que el RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatech® (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave). 3. Ante recidivas de RAN < $1.0 \times 10^9/L$ o de plaquetas < $50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatech® (300mg).
Leucemia mieloide crónica pediátrica en fase crónica (dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$).	RAN < $1.0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatech® hasta que el RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatech® (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave). 3. Ante recidivas de RAN < $1.0 \times 10^9/L$ o de plaquetas < $50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatech® (260mg).
Leucemia mieloide crónica en fase acelerada o en crisis blástica y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (dosis inicial de $600 \text{ mg}/\text{m}^2$).	^a RAN < $0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas < $10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Imatech® a $400 \text{ mg}/\text{m}^2$^b. 3. Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a $300 \text{ mg}/\text{m}^2$^d. 4. Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Imatech® hasta que el RAN $\geq 1 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, y luego reanudar el tratamiento con una dosis de $300 \text{ mg}/\text{m}^2$^d.
Dermatofibrosarcoma protuberans (dosis inicial de 800mg)	RAN < $1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatech® hasta que el RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con una dosis de Imatech® de 600 mg. 3. Ante recidivas de RAN < $1.0 \times 10^9/L$ o de plaquetas < $50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatech® (400mg).

RAN= recuento absoluto de neutrófilos

^(a) Después de al menos 1 mes de tratamiento.

^(b) o $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ en niños

^(c) o $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ en niños

^(d) o $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ en niños

Uso en pediatría

No hay experiencia en el uso de Imatech® en niños menores de 2 años de edad.

Es muy limitada la experiencia con Imatech® en otras indicaciones en niños.

La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m²).

En los niños con leucemia mieloide crónica (LMC) en fases crónica o avanzada se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m² (sin superar un total de 600 mg al día). Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en dos tomas (una en la mañana y otra en la noche). La recomendación posológica se fundamenta en una pequeña población de pacientes pediátricos (ver "Acción farmacológica" y "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática

Imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con una disfunción hepática leve, moderada o grave recibirán la dosis mínima recomendada de 400 mg al día, que se podrá reducir en caso de toxicidad inadmisibles (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES", " REACCIONES ADVERSAS", "Acción farmacológica" y " Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia renal

Imatinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg al día. Sin embargo, se recomienda cautela en estos casos. La dosis puede reducirse en caso de intolerancia. Si es tolerada la dosis puede aumentarse en caso de ineficacia (ver "ADVERTENCIAS" y " PRECAUCIONES").

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas farmacocinéticas relacionadas con la edad, en pacientes adultos incluidos en estudios clínicos donde más del 20% de los pacientes tenían 65 ó más años de edad. No es necesaria una recomendación específica de ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Cuando Imatech® es administrado con otras medicaciones, hay potencial de interacción medicamentosa.

Se debe tener precaución cuando se administra Imatech® con rifampicina y otros inductores potentes de CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo ciclosporina, pimozida) o sustratos de CYP2C9 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo warfarina y los derivados de cumarinas).

Un paciente que estaba tomando paracetamol regularmente por fiebre, murió por insuficiencia hepática aguda. Si bien la etiología es desconocida actualmente, debe tenerse precaución, especialmente cuando se usa el paracetamol.

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Imatech®. En estos pacientes deben vigilarse de cerca las concentraciones de TSH.

Hepatotoxicidad

Si la función hepática está alterada, puede esperarse que la exposición a Imatech® esté aumentada. Imatech® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con disfunción hepática. En estos casos, los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente controladas.

Al combinar Imatech® con regímenes de quimioterapia agresiva, se ha observado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta por elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Además, se han notificado casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática al combinar imatinib con regímenes de quimioterapia que pueden provocar disfunción hepática (ver REACCIONES ADVERSAS").

Retención de líquidos

Se han notificado ocasionalmente casos de sobrecarga hídrica severa (derrame pleural, edemas, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada tratados con Imatech®, por lo que se recomienda pesar de forma regular a los pacientes. Deberá estudiarse cuidadosamente cualquier aumento rápido e inesperado de peso y si se considerara necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte adecuadas.

En los estudios clínicos hubo un aumento de la incidencia de estos eventos en los pacientes de edad avanzada y en aquéllos con historia previa de enfermedad cardíaca.

Pacientes con falla cardíaca o renal.

Pacientes con enfermedades cardíacas o con factores de riesgo de falla cardíaca o historia de falla renal deberían ser monitoreados cuidadosamente, y cualquier paciente con signos o síntomas relacionados con falla cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y afectación cardíaca, el inicio del tratamiento con imatinib se ha asociado con casos aislados de shock cardiogénico / disfunción ventricular izquierda. Se ha informado que esta reacción es reversible con la administración de corticoesteroides sistémicos, medidas complementarias para sostener la circulación y la interrupción temporal del tratamiento con imatinib. Los trastornos mielodisplásicos / mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica podrían asociarse con concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC) y en los pacientes con síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo (SMD/TMP) o mastocitosis sistémica (MS) asociados con concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno de estos análisis resulta anormal, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (1-2 mg/Kg) durante un período de una a dos semanas al principio del tratamiento con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En los ensayos de Fase III sobre los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) malignos de carácter irreseccable o metastásico, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragia grado 3/4 en algún sitio.

En el ensayo de Fase II sobre los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) malignos de carácter irreseccable o metastásico (ensayo β 2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudo haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. Los pacientes deben ser monitoreados para controlar los síntomas gastrointestinales al comienzo de la terapia (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Imatech®. Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral (SLT), la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles de ácido úrico elevados son recomendados antes de comenzar el tratamiento con Imatech®.

PRECAUCIONES

Controles de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatech® deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Imatech® de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), se ha asociado con neutropenia y/o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de leucemia mieloide crónica (LMC) o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de leucemia mieloide crónica (LMC). El tratamiento con Imatech® puede ser interrumpido o la dosis reducida, tal como se recomienda en "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION".

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben Imatech®. Tal como se recomienda en "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION": Reacciones adversas no hematológicas, estas anormalidades de laboratorio deben ser tratadas interrumpiendo y/o reduciendo la dosis de Imatech®.

Imatech® y sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el clearance de creatinina se reduce con la edad y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de Imatech®. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína a la que se une imatinib).

Según la clasificación basada en la depuración de creatinina entre los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl de 40-59 ml/min) e insuficiencia renal grave (CrCl <20 ml/min), no existe una correlación entre la exposición a imatinib y el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, como se recomienda en Posología, puede reducirse la dosis inicial de imatinib en caso de intolerancia.

Niños y adolescentes

Ha habido informes de casos de un retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los niños que reciben imatinib (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas del imatinib:

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la C_{MAX} y el área bajo la curva media de imatinib aumentaron en un 26% y 40% respectivamente) en sujetos sanos cuando se administró conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre Imatech® con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad de CYP3A4 por ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*] pueden reducir significativamente la exposición a Imatech®.

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de 600 mg diarios de rifampicina durante 8 días, seguido de una dosis única de 400 mg de Imatech®, incrementó el clearance de la dosis oral de Imatech® en 3,8 veces (intervalo de confianza 90%=3,5 a 4,3 veces), que representa descensos promedio de C_{max} , $ABC_{(0-24)}$ y $ABC_{(0-\infty)}$ en 54%, 68% y 74% de los respectivos valores sin tratamiento de rifampicina.

Similares resultados fueron observados en pacientes con gliomas tratados con Imatech® mientras se medicaban con drogas antiepilépticas inductoras de enzimas tales como carbamazepina, oxacarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El ABC plasmático para imatinib decrece al 73% comparado con pacientes no tratados con drogas antiepilépticas inductoras de enzimas. En dos estudios publicados, la administración concomitante de imatinib y un producto que contiene hierba de San Juan derivó en una reducción del 30-32% del ABC de Imatech®. En

pacientes donde está indicado el uso de rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deber ser considerado el uso de agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Fármacos a los que Imatech® puede alterar su concentración plasmática:

Imatinib aumenta la C_{max} y ABC media de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2 y 3,5 a veces respectivamente, lo que indica una inhibición del CYP3A4 por imatinib. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Imatech® con sustratos de la CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (por ejemplo: ciclosporina o pimozida).

Imatech® puede incrementar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (por ejemplo: triazol-benzodiazepinas, bloqueantes dihidropiridínicos del canal cálcico, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa como las estatinas, etc).

Imatinib también inhibe la actividad *in vitro* de CYP2C9 y CYP2C19. Se observó una prolongación del tiempo de protrombina luego de la co-administración con warfarina.

Cuando se administran cumarinas, se hace necesario el seguimiento controlado a tiempos cortos del tiempo de protrombina al comienzo y finalización del tratamiento con Imatech® y cuando se modifica la dosificación. Alternativamente, deberá ser considerado el uso de heparina de bajo peso molecular.

Imatech® inhibe *in vitro* la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Imatinib a una dosis de 400 mg dos veces al día tuvo un efecto inhibitorio moderado sobre el metabolismo del metoprolol mediado por el CYP2D6, aumentando la C_{max} y el ABC del metoprolol en aproximadamente 23%. La co-administración de imatinib con sustratos del CYP2D6 como el metoprolol, no parece ser un factor de riesgo para la interacción farmacológica por lo que no sería necesario ajustar la dosis.

In vitro, Imatech® inhibe la O-glucuronidación del paracetamol o acetaminofeno (valor de K_i igual a 58,5 $\mu\text{mol/L}$ con concentraciones terapéuticas).

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver "Datos de toxicidad preclínica") y se desconoce el riesgo potencial para el feto. Imatech® no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo

potencial para el feto. Hubo reportes post-marketing de abortos espontáneos y anomalías congénitas en infantes de mujeres que habían tomado Imatech®.

Mujeres en edad de procrear

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil para que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento. Un anticonceptivo altamente eficaz es un método el cual resulta en una tasa baja de falla (por ejemplo menos de 1% al año) cuando se utiliza consistentemente y correctamente.

Lactancia

Tanto imatinib como su metabolito activo pueden distribuirse en la leche humana. El gradiente leche plasma fue determinado en 0,5 para imatinib y 0,9 para su metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche. Considerando la combinación de concentración de imatinib y su metabolito y el máximo de ingesta diaria de leche de un infante, es de esperar que la exposición total sea baja (~10% de la dosis terapéutica). Sin embargo, como los efectos de una exposición a dosis bajas en los infantes es desconocida, las mujeres que se encuentren bajo tratamiento con Imatech® no pueden amamantar.

Fertilidad

No han sido realizados estudios humanos con pacientes masculinos que habían recibido Imatech® para determinar su efecto con la fertilidad masculina y la espermatogénesis. Los pacientes preocupados acerca de su fertilidad durante el tratamiento con Imatech® deben consultar a su médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Informes de accidentes con vehículos a motor han sido informados en pacientes tratados con Imatech®. Mientras que la mayoría de estos informes no son sospechados de ser producidos por Imatech®, los pacientes deberán ser informados de que pueden experimentar efectos indeseados tales como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Imatech®. Se recomienda precaución al conducir un automóvil u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de toxicidad de Imatech® se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes

presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10 %) consistieron en neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómito, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Las reacciones fueron de intensidad leve a moderada y sólo del 2 al 5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento definitivamente debido a un acontecimiento relacionado con el medicamento.

El perfil de toxicidad muestra diferencias entre las leucemias con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y los tumores sólidos: son mayores la incidencia y la intensidad de la mielodepresión en las leucemias con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y las hemorragias gastrointestinales e intratumorales en pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI), probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, las reacciones adversas gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en estas dos poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como por ejemplo obstrucción, perforación y ulceración gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Se han observado las siguientes reacciones adversas importantes tras la exposición a Imatech®, que pueden tener una relación de causa y efecto con el medicamento: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias graves, síndrome de lisis tumoral y retraso del crecimiento en niños.

En función de la gravedad de las reacciones, puede ser necesario ajustar la dosis. En casos contados se tendrá que retirar el medicamento debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas (Cuadros 2 y 3) se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *infrecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluidos los informes aislados. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en el Cuadro 1 se derivan de los estudios que se efectuaron para justificar el registro del medicamento para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) y los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

Cuadro 2: Reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos en la leucemia mieloide crónica (LMC) y los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

Infecciones e infestaciones

Infrecuentes: sepsis, neumonía¹, herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, nasofaringitis, sinusitis, celulitis, gripe, infecciones del tracto urinario.

Raras: infecciones fúngicas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuentes: pancitopenia, neutropenia febril.

Infrecuentes: trombocitemia, depresión de médula ósea, eosinofilia, linfopenia, linfadenopatía.

Raros: anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia.

Infrecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipokalemia, aumento del apetito, falta de apetito, gota, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.

Raros: hiperkalemia, hipomagnesemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio.

Infrecuentes: depresión, ansiedad, disminución de la libido.

Raros: estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea².

Frecuentes: mareo, disgeusia, parestesias, hipoestesia.

Infrecuentes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria, ciática, temblor, síndrome de pierna inquieta.

Raros: aumento de la presión intracraneana, convulsiones, neuritis óptica.

Trastornos oculares

Frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa, hemorragia conjuntival, ojo seco, edema orbitario.

Infrecuentes: irritación ocular, edema orbital, hemorragia de la esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, dolor ocular, edema macular.

Raros: papiledema, catarata, glaucoma.

Trastornos auditivos y del laberinto

Infrecuentes: vértigo, tinnitus, pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos

Infrecuentes: palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar, taquicardia.

Raros: Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Trastornos vasculares

Frecuentes: rubefacción⁴, hemorragia.

Infrecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, sensación de frío, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: epistaxis, disnea, tos.

Infrecuentes: derrame pleural⁵, dolor faringo-laríngeo, faringitis.

Raros: fibrosis pulmonar, dolor pleurítico, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal⁶

Frecuentes: distensión abdominal, flatulencia, constipación, reflujo gastroesofágico, boca seca, gastritis.

Infrecuentes: hemorragia gastrointestinal⁷, ascitis, úlcera gástrica, estomatitis, ulceración bucal, eructos, melena, hematemesis, esofagitis, disfagia, pancreatitis, queilitis.

Raros: colitis, ileo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas.

Infrecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.

Raros: insuficiencia hepática⁹, necrosis hepática⁹

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo

Muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis / eczema / erupción.

Frecuentes: edema facial, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.

Infrecuentes: petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclasia, púrpura, hipotricosis, hiperpigmentación cutánea, hipopigmentación cutánea, psoriasis, dermatitis exfoliativa, erupciones bullosas, exantema pustuloso, equimosis, foliculitis, aumento de la predisposición a presentar hematomas.

Raros: rash vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda

(Síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, eczema pustuloso generalizado agudo.

Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo

Muy frecuentes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético, incluida mialgia, artralgia, dolor óseo⁸

Frecuentes: tumefacción de las articulaciones.

Infrecuentes: rigidez muscular y articular.

Raros: artritis, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Infrecuentes: falla renal aguda, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Infrecuentes: ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, menorragia, dolor de pezón, disfunción sexual, disfunción eréctil, trastornos del ritmo menstrual.

Trastornos generales

Muy frecuentes: retención de líquido, edema, fatiga.

Frecuentes: pirexia, anasarca, debilidad, escalofríos (moderados o intensos).

Infrecuentes: malestar, dolor de pecho.

Estudios complementarios

Muy frecuentes: aumento de peso.

Frecuentes: pérdida de peso.

Infrecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinina-fosfoquinasa sérica, aumento del lactato-deshidrogenasa sérica.

Raros: aumento de amilasa sérica.

¹Los casos más frecuentes de neumonía se notificaron en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) transformada y en pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

² La mayor frecuencia de cefalea se registró en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

³Basándose en el número de años-paciente, los acontecimientos cardíacos (incluida la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) transformada que en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

⁴Los casos de rubefacción fueron más frecuentes en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), mientras que los acontecimientos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) y con leucemia mieloide crónica transformada (leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada o en crisis blástica).

⁵La frecuencia de derrame pleural fue mayor en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) y con leucemia mieloide crónica transformada (leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

^{6/7} Los casos de dolor abdominal y hemorragia gasrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

⁸ La frecuencia de dolor osteomuscular y acontecimientos relacionados fue mayor en los pacientes con leucemia mieloide crónica que en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

⁹ Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

Los siguientes tipos de reacciones se han notificado durante la farmacovigilancia de Imatech® y algunos ensayos clínicos complementarios. Comprenden las notificaciones espontáneas y los acontecimientos adversos graves registrados durante ensayos clínicos más pequeños o en curso y durante programas de disponibilidad ampliada. Dado que estas reacciones se han notificado en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible dar una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación de causa y efecto con la exposición a imatinib.

Cuadro 3: Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuentes: Edema cerebral.

Trastornos oculares

Raros: Hemorragia vítrea.

Trastornos cardíacos

Raros: Pericarditis, taponamiento cardíaco.

Trastornos vasculares

Infrecuentes: Trombosis / embolia.

Muy raros: Shock anafiláctico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infrecuentes Insuficiencia respiratoria aguda¹, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Infrecuentes: Íleo / obstrucción intestinal, hemorragia / necrosis tumoral, perforación gastroinrestinal².

Raros: Diverticulitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuente: Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

Raros: Queratosis liquenoide, liquen plano.

Muy raros: Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Raros: Necrosis a vascular / osteonecrosis de la cadera / rabdomiolisis / miopatía.

De frecuencia desconocida: Retraso del crecimiento de los niños

Desordenes reproductivos

Muy raros: Hemorragia del cuerpo lúteo / hemorragia en quiste ovárico.

Neoplasias benignas, malignas y no específicas {incluidos los quistes y los pólipos}

Raros: Síndrome de lisis tumoral

¹Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras afecciones concomitantes graves.

² Se han notificado algunos casos mortales de perforación gastrointestinal.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes cancerosos tratados con Imatech®.

Las anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 notificadas con mayor frecuencia mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia y anemia. La mielosupresión de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con Imatech® fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. También se han notificado otros acontecimientos adversos como pancitopenia, linfopenia y depresión medular.

El mayor grado de depresión hematológica se observó con las dosis más altas y pareció depender del estadio de la leucemia mieloide crónica (LMC); la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63 %, respectivamente) que en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) recién diagnosticada en fase crónica (16,7% y 8,9 %, respectivamente). Normalmente, estas reacciones pueden tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Imatech®, y raramente requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia de toxicidad hematológica es menor en los pacientes con tumores sólidos (es decir, tumores de estroma gastrointestinal) que en los pacientes con leucemias con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), puesto que las frecuencias de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 son de aproximadamente el 10 % y el 1 %, respectivamente.

Hemorragia

Las hemorragias del Sistema Nervioso Central y gastrointestinales son frecuentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) que presentan un deterioro de la función medular antes del tratamiento. Las hemorragias constituyen una de las complicaciones bien conocidas de la leucemia aguda y pueden ser una consecuencia de la trombocitopenia o, con menor frecuencia, de una disfunción plaquetaria. No obstante, no todos los pacientes que presentan hemorragias del Sistema Nervioso Central o gastrointestinales durante el tratamiento con el imatinib padecen trombocitopenia.

Entre las hemorragias de importancia clínica, la hemorragia gastrointestinal fue la más frecuente, sobre todo en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) avanzada y en pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI) metastásicos, en los que la hemorragia puede formar parte del cuadro subyacente debido a la hemorragia o necrosis tumoral. Las frecuencias más bajas de hemorragia gastrointestinal se observaron generalmente en el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica (LMC) y en el tratamiento adyuvante de los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI).

Edema y retención de líquido

El edema es un efecto tóxico frecuente del imatinib que se produce en más del 50 % de los pacientes, combinando todas las indicaciones.

El edema depende de la dosis, y al parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele ser necesario administrar un tratamiento específico. Aunque los demás acontecimientos de retención de líquido son mucho menos frecuentes, pueden ser graves debido a la ubicación anatómica del sitio afectado. El más común fue el derrame pleural, sobre todo en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) avanzada o tumores de estroma gastrointestinal (TEGI) metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja entre los pacientes con edema y retención de líquido, pero fue mayor en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) avanzada que en los demás grupos. Esto puede explicarse por el estado médico más deteriorado de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal entre los pacientes con edema y retención de líquido. La mayoría de los pacientes que presentaron edema y retención de líquido eran ancianos (mayores de 65 años).

En un ensayo clínico, la frecuencia de acontecimientos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5 % con el imatinib frente al 1.1 % con Interferón- α en

pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) transformada (en fase acelerada o en crisis blástica), en pacientes de edad más avanzada o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl.

Combinando todas las indicaciones, la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva observada en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) que en pacientes con tumor de estroma gastrointestinal podría indicar diferencias de algunos factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial de la toxicidad cardíaca publicado recientemente en el marco del estudio de la EORTC de 942 pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico, concluyó que el imatinib no induce insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI), en quienes la incidencia observada fue de alrededor del 0,2 %, mientras que puede alcanzar el 2 % en una población con cardiopatías preexistentes.

Exantemas y reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapular, pruriginoso, que puede desaparecer sin interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes pueden presentar prurito sin exantema asociado, y en ocasiones se observa un componente exfoliativo. La reexposición al medicamento ha provocado la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones suelen responder al tratamiento con antihistamínicos y esteroides locales. A veces se necesitan corticoesteroides sistémicos.

Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con el imatinib, combinando todas las indicaciones. Se trata frecuentemente de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas y maculopapulares en el antebrazo, el tronco o la cara. Las biopsias de piel han revelado una reacción tóxica al fármaco, con la presencia de un infiltrado celular combinado. Si bien la mayoría de los exantemas son leves y de curso limitado, los casos más graves pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como era de esperarse, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes que con el placebo en el estudio sobre el tratamiento adyuvante de tumores de estroma gastrointestinal (TEGI).

Hepatotoxicidad

Puede producirse hepatotoxicidad, a veces grave pues se han observado casos durante los ensayos preclínicos y clínicos.

Las anomalías de las pruebas de la función hepática generalmente consistieron en elevaciones leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observaron elevaciones de la bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se ha presentado al cabo de un período de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Se han observado concentraciones bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 ó 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. Esta disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. El imatinib provocó una disminución de RANK-L en los osteoclastos en función de la dosis. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede conducir a una contrarregulación, que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH. Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los hallazgos preclínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).

Durante el programa de desarrollo clínico no se midió sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los ensayos. Si bien se planteó inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables al cabo de 24 meses del ensayo TOPS de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables de seguridad en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) recién diagnosticada, mostraron que el 19,1 % y el 15,5 % de los pacientes tratados con 400 mg presentaron disminuciones de grados 3 ó 4 de las concentraciones séricas de fosfato o calcio, respectivamente, frente a porcentajes del 5,1 % y del 0,9 %, respectivamente, en los pacientes tratados con 800 mg.

Obstrucción, perforación y ulceración gastrointestinales

La ulceración gastrointestinal que, en casos extremos, puede ser una manifestación de irritación local causada por el imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia y la necrosis tumorales, así como la obstrucción y perforación gastrointestinales, parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido exclusivamente o con mayor frecuencia en pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI). En el caso de tumor de estroma

gastrointestinal (TEGI) metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el contexto de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción o íleo gastrointestinales se observó en la población con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI), posiblemente por la obstrucción tumoral causada por los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI) metastásicos, así como en el marco del tratamiento adyuvante por las adherencias de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Se considera posible una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Imatech®, aunque algunos casos incluyeron factores de confusión consistentes en medicamentos concomitantes y otros factores de riesgo independientes (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Retraso del crecimiento en niños

Imatech® parece afectar el crecimiento de los niños, especialmente de los niños prepúberes. Es imposible descartar una relación causal entre el retraso del crecimiento en niños y el tratamiento con Imatech®, aunque se dispone solamente de información limitada sobre algunos casos de retraso del crecimiento (Ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Reacciones adversas respiratorias graves

Se han observado con Imatech® reacciones respiratorias graves, a veces mortales, que han incluido insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de estos casos existían afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes que podían asociarse con acontecimientos pulmonares graves.

Anormalidades en los exámenes de laboratorio

Hematología

En leucemia mieloide crónica (LMC) un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas (≥ 750 mg: estudio de Fase 1). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). La frecuencia de neutropenias de Grado 3 ó 4 (RAN $< 1,0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), fue entre 4 y 6

veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59-64% y 44-63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes en fase crónica de leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia de Grado 4 (RAN $<0,5 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/L$) en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada 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 pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatech®, pero en casos raros puede llevar a la discontinuación definitiva del tratamiento. En niños con leucemia mieloide crónica (LMC), las toxicidades más frecuentes fueron citopenias de Grado 3 ó 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) irresecable o metastático maligno (Estudio $\beta 2222$) se observó anemia Grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente y pueden haber estado relacionados a sangrado gastrointestinal o intratumoral en al menos algunos de estos pacientes. Se observó neutropenia grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes respectivamente y trombocitopenia Grado 3 en 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia Grado 4. La disminución del recuento de glóbulos blancos y el recuento de neutrófilos ocurrió en su mayoría durante las primeras seis semanas del tratamiento, con valores que se mantuvieron después relativamente estables.

Bioquímica

La elevación intensa de las transaminasas ($<5\%$) o de la bilirrubina ($<1\%$) entre los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y se controló casi siempre mediante una reducción posológica o interrupción del tratamiento (la duración mediana de estos episodios se aproximó a una semana). El tratamiento se suspendió de forma permanente, a causa de las anomalías hepáticas de laboratorio, en menos del 1% de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC). El 6,8% de los pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) (estudio $\beta 2222$), manifestó elevaciones de la alanina-aminotransferasa de Grado 3 ó 4 y el 4,8%, elevaciones de la aspartatoaminotransferasa de Grado 3 ó 4. La elevación de la bilirrubina se registró entre menos del 3%

Se produjeron casos de hepatitis citolítica y colestásica así como de insuficiencia hepática, en ocasiones, de carácter mortal.

SOBREDOSIFICACION

Es limitada la experiencia con dosis mayores de Imatech®. Casos aislados de sobredosis de Imatech® fueron reportados espontáneamente y en la literatura. Generalmente el reporte de evolución fue mejoría o recuperación en estos casos. En el caso de sobredosis el paciente debe ser observado y se le administrará el tratamiento sintomático apropiado.

Los eventos que han sido reportados en diferentes rangos de dosis fueron:

Sobredosis en Adultos: 1200 a 1600 mg (la duración varía en 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, rash, eritema, edema, tumefacción, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida del apetito. 1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios por 6 días): debilidad, mialgias, incremento de CPK, incremento de bilirrubina, dolor gastrointestinal. 6400 mg (dosis única): un caso en la literatura reportado, un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, tumefacción facial, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas. 8 a 10g (dosis única): se reportaron vómitos y dolor gastrointestinal.

Sobredosis pediátrica: un individuo masculino de 3 años expuesto a una dosis única de 400 mg experimentó vómitos, diarrea y anorexia y otro varón de 3 años con una dosis única de 980 mg experimentó reducción del recuento de glóbulos blancos y diarrea.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO. No usar Imatech® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Conservar Imatech® en el envase original.

No utilizar ningún envase de Imatech® si se observa dañado o con signos de deterioro.

PRESENTACIONES

Imatech 100mg – Comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 180 comprimidos recubiertos.

Imatech 400mg – Comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO:

"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”

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACION**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° XX.XXX**

**Elaborado en Laboratorio Eczane Pharma: Laprida 43 – Avellaneda (1870) –
Buenos Aires – Argentina**

**BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –
Buenos Aires – Argentina. Tel.: (011) – 4762 -0201
Director Técnico: Germán R. García - Farmacéutico.**

Lote:

Vencimiento:

Fecha de Última Revisión: Agosto de 2014.



**LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.**

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**IMATECH® 100mg
IMATINIB MESILATO
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato

119,5

Excipientes

C.S.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Certificado N° XX.XXX
BIOTECHNO PHARMA S.A.
D.T.: Germán R. Garcia - Farmacéutico.



GARCIA German Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotechno Pharma SA
307095



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**IMATECH® 400mg
IMATINIB MESILATO
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato

478,0

Excipientes

CS

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Certificado N° XX.XXX
BIOTECHNO PHARMA S.A.
D.T.: Germán R. García - Farmacéutico.**



GARCIA German Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotechno Pharma SA
30709594512



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

IMATECH®
IMATINIB 100mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° XX.XXX**

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda (1870) – Buenos Aires - Argentina

**BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1605) –
Buenos Aires - Argentina**

**Director Técnico: Germán R. García - Farmacéutico.
Tel.: (011) – 4762 -0201**

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

Composición cada comprimido recubierto de Imatech® contiene:

Imatinib mesilato	119,5
Manitol CD	85,0
Celulosa microcristalina 112	72,5
Kollidon CL-SF	12,0
Dióxido de silicio coloidal	4,5
Estearil fumarato de Na	6,5
Cubierta	6,0

Cubierta cada 100mg de contiene:

HPMC	60,4
Polietilenglicol 400	8,1
Dióxido de titanio	8,0
Quinoleína Laca aluminica	23,6

Contenido: 180 Comprimidos Recubiertos

MODO DE CONSERVACIÓN: SE ACONSEJA CONSERVAR EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

GARCIA German Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotechno Pharma SA
30709594512

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**IMATECH® 100mg
IMATINIB MESILATO
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato

119,5

Excipientes

C.S.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Certificado N° XX.XXX
BIOTECHNO PHARMA S.A.
D.T.: Germán R. Garcia - Farmacéutico.



GARCIA German Reinaldo
Director Técnico y Apoderado
Biotechno Pharma SA
30709594512

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

IMATECH®
IMATINIB 100mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° XX.XXX**

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda (1870) – Buenos Aires - Argentina

**BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1605) –
Buenos Aires - Argentina**

**Director Técnico: Germán R. García - Farmacéutico.
Tel.: (011) – 4762 -0201**

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

Composición cada comprimido recubierto de Imatech® contiene:

Imatinib mesilato	119,5
Manitol CD	85,0
Celulosa microcristalina 112	72,5
Kollidon CL-SF	12,0
Dióxido de silicio coloidal	4,5
Estearil fumarato de Na	6,5
Cubierta	6,0

Cubierta cada 100mg de contiene:

HPMC	60,4
Polietilenglicol 400	8,1
Dióxido de titanio	8,0
Quinoleína Laca aluminica	23,6

Contenido: 180 Comprimidos Recubiertos

MODO DE CONSERVACIÓN: SE ACONSEJA CONSERVAR EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**IMATECH® 400mg
IMATINIB MESILATO
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato

478,0

Excipientes

CS

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Certificado N° XX.XXX
BIOTECHNO PHARMA S.A.
D.T.: Germán R. García - Farmacéutico.**

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

IMATECH®
IMATINIB 400mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° XX.XXX**

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda (1870) – Buenos Aires - Argentina

**BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1605) –
Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Germán R. García - Farmacéutico.
Tel.: (011) – 4762 -0201**

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

Composición cada comprimido recubierto de Imatech® contiene

Imatinib mesilato	478,0
Manitol CD	340,0
Celulosa microcristalina 112	290,0
Kollidon CL-SF	48,0
Dioxido de silicio coloidal	18,0
Estearil fumarato de Na	26,0
Cubierta	24,0

Cubierta cada 100mg de contiene:

HPMC	60,4
Polietilenglicol 400	8,1
Dióxido de titanio	8,0
Quinoleína Laca aluminica	23,6

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos

MODO DE CONSERVACIÓN: SE ACONSEJA CONSERVAR EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 03 DE NOVIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 7524

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57567

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOTECHNO PHARMA SRL

N° de Legajo de la empresa: 7396

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IMATECH

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB MESILATO

Concentración: 478 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

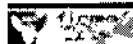
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IMATINIB MESILATO 478 mg

Excipiente (s)

MANITOL 340 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 290 mg NÚCLEO
KOLLIDON CL 48 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 18 mg NÚCLEO
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 26 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILCELULOSA 14,484 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 1,94 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,92 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 5,656 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE01

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Imatech® está indicado para el tratamiento de: • Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. • Pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón alfa. • Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón alfa. No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia. • Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria. • Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico / síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). • Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido. • Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (delección de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa negativa desconocida. • Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico. • Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable. • Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2936/10	AV VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IMATECH

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB MESILATO

Concentración: 119,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IMATINIB MESILATO 119,5 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1103AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1086AAD), CABA





MANITOL 85 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 72,5 mg NÚCLEO
KOLLIDON CL 12 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,5 mg NÚCLEO
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6,5 mg NÚCLEO
METILHIDROXIPROPILCELULOSA 3,621 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,485 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,48 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 1,414 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 180

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C, EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE01

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAO), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Imatech® está indicado para el tratamiento de: • Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. • Pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón alfa. • Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón alfa. No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia. • Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria. • Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico / síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). • Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido. • Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa negativa desconocida. • Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico. • Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable. • Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2936/10	AV VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000308-13-6



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA