

DISPOSICIÓN N° 12357



BUENOS AIRES, 04 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000015-16-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) 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).

DISPOSICIÓN N° 12357



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 12357



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IMATINIB LAFEDAR y nombre/s genérico/s IMATINIB , 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 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 07/09/2016 12:05:07, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 07/09/2016 12:05:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 12/07/2016 11:41:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 12/07/2016 11:41:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 12/07/2016 11:41:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 12/07/2016 11:41:58 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

DISPOSICIÓN N° 12357



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

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

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese 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° 1-0047-2000-000015-16-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

IMATINIB LAFEDAR

IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE IMATINIB LAFEDAR?

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato der magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato der magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.



¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA IMATINIB LAFEDAR?

IMATINIB LAFEDAR Comprimidos recubiertos es un medicamento para tratar el cáncer. Contiene el principio activo IMATINIB.

IMATINIB LAFEDAR 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 la que ciertos leucocitos anormales (llamadas células mieloides) crecen sin control. IMATINIB LAFEDAR inactiva una enzima llamada Bcr – Abl tirosina kinasa, que es decisiva en la aparición de la LMC. Por lo tanto, IMATINIB LAFEDAR 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 Ph+, IMATINIB LAFEDAR 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 TEGI/GISTs son neoplasias que afectan el estómago y los intestinos, que se originan a partir del crecimiento descontrolado de células de los tejidos soporte de estos órganos. IMATINIB LAFEDAR inhibe el crecimiento de estas células.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** El DFSP es un cáncer del tejido subcutáneo en el que determinadas células comienzan a desarrollarse de manera descontrolada. IMATINIB LAFEDAR 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 a 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 la que unas células de la sangre llamadas eosinófilos empiezan a proliferar y a 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 a crecer fuera de los mecanismos de control normales.

¿CÓMO FUNCIONA IMATINIB LAFEDAR?

IMATINIB LAFEDAR detiene la producción de células anormales en las enfermedades listadas arriba.

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

MONITOREO DURANTE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB LAFEDAR.

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

ANTES DE TOMAR IMATINIB LAFEDAR

Su tratamiento con IMATINIB LAFEDAR sólo será prescripto por un médico con experiencia en terapias contra el cáncer.

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

Lea las siguientes instrucciones antes de usar IMATINIB LAFEDAR.

No debe tomar IMATINIB LAFEDAR:

- Si es alérgico (hipersensible) a Imatinib o a cualquiera de los demás componentes de IMATINIB LAFEDAR, detallados al principio de este prospecto.



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

Tenga especial cuidado con IMATINIB LAFEDAR:

- ◆ 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 IMATINIB LAFEDAR:

- Ganó peso rápidamente, hinchazón de las extremidades (muñecas tobillos). Hinchazón generalizada 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 o discomfort 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 o más).

IMATINIB LAFEDAR puede ser utilizado en personas mayores de 65 años.

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

IMATINIB LAFEDAR es un tratamiento adecuado para niños y adolescentes con LMC. Se carece de experiencia sobre el uso de IMATINIB LAFEDAR en niños menores de 2 años.



Algunos niños y adolescentes que tomen IMATINIB LAFEDAR pueden tener retraso en el crecimiento. El médico controlará el crecimiento en visitas regulares.

Embarazo.

IMATINIB LAFEDAR 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 sobre los riesgos potenciales de utilizar IMATINIB LAFEDAR durante el embarazo.

Lactancia.

Informe a su médico si está amamantando. No debe amamantar durante el tratamiento con IMATINIB LAFEDAR.

Mujeres con potencial de procreación.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con IMATINIB LAFEDAR.

Fertilidad

Si usted está preocupado acerca de su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deben consultar a su médico

Conducción y uso de máquinas.

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

Toma de otros medicamentos.

IMATINIB LAFEDAR puede interferir con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los que no 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, oxcarbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fofenitoína 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 cardíacos 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 IMATINIB LAFEDAR. Si se encuentra en tratamiento con alguno de ellos antes de de iniciar el tratamiento con IMATINIB LAFEDAR, su médico puede ofrecerle alguna alternativa.

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

¿CÓMO DEBE SER ADMINISTRADO IMATINIB LAFEDAR?

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

¿QUÉ CANTIDAD TOMAR?

Adultos.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de IMATINIB LAFEDAR debe tomar.

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

- 1 comprimido de 400 mg (400 mg de IMATINIB LAFEDAR) ó
- 1 comprimido de 400 mg, más 2 comprimidos de 100 mg cada uno (600 mg de IMATINIB LAFEDAR).

Si usted está siendo tratado por **TEGI/GEST**, la dosis inicial es de:



- 1 comprimido de 400 mg (400 mg de IMATINIB LAFEDAR), administrado una vez al día por boca.
- 1 comprimido de 400 mg, más 2 comprimidos de 100 mg cada uno (600 mg de IMATINIB LAFEDAR).

Para aquellos pacientes con LMC o TEGI/GEST, 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 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 DFSP:

- la dosis inicial es de 800 mg diarios, en forma de 1 comprimido de 400 mg en la mañana y otro comprimido de 400 mg en la noche.

Si padece MS:

- la dosis inicial es de 400 mg, en una dosis diaria de 1 comprimido de 400 mg al día. Para algunos pacientes (con MS asociada a eosinofilia) 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 al tratamiento.

Si padece SHE / LEC:

- La dosis usual de inicio de tratamiento es de 400 mg por día, como una única dosis diaria. En pacientes con 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 SMD/EMP:

- La dosis inicial es de 400 mg en forma de 1 comprimido de 400 mg por boca.

Niños.



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

La dosis diaria a ser administrada a un niño no podrá exceder los 600 mg. 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).

¿CÓMO TOMAR IMATINIB LAFEDAR?

Debe tomar IMATINIB LAFEDAR con alimentos. Esto ayudará a proteger su estómago. Trague los comprimidos enteros con un vaso grande con agua.

Para los casos en que los pacientes tuvieran dificultades para tragar, los comprimidos podrán dispersarse 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 IMATINIB LAFEDAR?

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

Si usted toma más IMATINIB LAFEDAR del que debiera:

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



POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Al igual que todos los medicamentos, IMATINIB LAFEDAR 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 a 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 úlceras en la boca (aftas) (signos de disminución de 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 intestinales).
- Sed, pérdida de peso y disminución de la cantidad de orina (signos de poca ingestión de agua).
- Edema y dolor en alguna parte del cuerpo.
- Tos, dificultad para respirar, respiración dolorosa, silibancias, dolor al respirar (signos de infecciones/desórdenes de pulmón).
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (signos de cambio de los niveles de potasio en sangre).
- Espasmos musculares, fiebre, orina rojiza amarillada, desórdenes del riñón, debilidad y dolor muscular (signo de desórdenes musculares).
- Dolor pelviano, 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 laboratorios anormales (como niveles elevados de potasio, ácido úrico, fósforo, y niveles bajos de calcio en la 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 (fotosensitividad)
- 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 de los testículos.
- Problemas de erección.
- Períodos menstruales irregulares y pesados.
- Desórdenes sexuales.
- Deseo sexual disminuido.
- Dolor en los pezones.
- Dolor en el 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 estómago.
- 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.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

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

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.



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

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

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente entre 2 y 30 °C.

PRESENTACIONES:

IMATINIB LAFEDAR 100 mg: envases por 30, 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario exclusivo.

IMATINIB LAFEDAR 400 mg: envases por 30, 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

***Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual,
no se lo recomienda a otras personas.***

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica***

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs.



Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Lugar de Elaboración y Acondicionamiento primario: ECZANE PHARMA S.A.
– Laprida 43 – Buenos Aires – República Argentina.

Fecha de última revisión:/...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341





Proyecto de Prospecto

IMATINIB LAFEDAR

IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg.
Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg.
Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE01

INDICACIONES

Imatinib está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. El seguimiento se limita a 5 años.
- Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α .
- Pacientes pediátricos con LMC 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 en la supervivencia.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLAPh+), recaída o refractaria.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo (SMD/TMP) 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 α (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o 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 (TEG/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable.
- Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEG/GIST. La efectividad de IMATINIB LAFEDAR se basa en los porcentajes totales de remisión hematológica y citogenética y en la supervivencia libre de progresión del cáncer en la LMC, en los porcentajes de remisión hematológica en la mastocitosis sistémica (MS), el SHE o la LEC, en los porcentajes de remisión objetiva y en la supervivencia



libre de progresión del cáncer en los TEGI/GIST de carácter irreseccable o metastásico, en la sobrevida libre de recidiva en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST y en los porcentajes de remisión objetiva en el DFSP (ver "Acción farmacológica"). Se ha demostrado un aumento de la sobrevida en ensayos clínicos controlados únicamente en la LMC en fase crónica recién diagnosticada y en los TEGI/GIST.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe de forma potente la tirosina quinasa 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 LMC o LLA Ph+. En ensayos de cultivo de colonias utilizando sangre periférica *ex vivo* y muestras de célula ósea, Imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con 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 tirosinquinasa 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 PDGF y SCF. *In Vitro* Imatinib inhibe los procesos celulares mediados por el PDGF y SCF. *In Vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células neoplásicas de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresa una mutación activadora de Kit. Se ha propuesto que en la patogenia de SMD/TMP, SHE/LEC y DFSP podrían estar implicadas la activación constitutiva del PDGFR o de las proteínas tirosina quinasa Abl a raíz de una fusión con diversas proteínas o de la producción constitutiva de PDGF. Por otro lado, la activación constitutiva de c-Kit o PDGFR podría estar implicada en la patogenia de la MS. Imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células impulsada por la actividad desregulada de las quinasa PDGFR, Kit y Abl.

Farmacocinética

La farmacocinética de Imatinib (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_{máx} y prolongación de t_{máx} 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-glucoproteína, 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 C14, 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 t1/2 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 a 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 LMC, mostraron que el efecto de co-variables 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 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 “posología / dosificación – modo de administración”, “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 “posología / dosificación – modo de administración”, “Advertencias”, “Precauciones”, “Reacciones adversas”, “Acción farmacológica” y “Propiedades farmacocinéticas”).

POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 1 vez al día, y la dosis de 800mg debe administrarse en 2 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 1 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/os comprimido/s.

Dosificación en LMC

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg / día para pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg / día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica. El tratamiento deberá continuarse mientras exista beneficio para el paciente. 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 400mg 2 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 respuesta hematológica o citogenética conseguida anteriormente.

La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LMC en fase crónica o avanzada se recomienda administrar dosis diarias de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (sin superar un total de 600 mg por día). Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en 2 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 farmacocinética).

Se carece de experiencia sobre el uso de Imatinib en niños menores de 2 años.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Imatinib en pacientes con LA Ph+ es de 600 mg/día.

Síndrome mielodisplástico/Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes con SMD/EMP es de 400 mg/día.

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para pacientes con MSA sin la mutación de D816V c-Kit. Si el estado mutacional del c-Kit. es desconocido o no disponible, el tratamiento con 400 mg/día puede ser considerado para pacientes con MSA que no responden satisfactoriamente a otras terapias.

En pacientes con MSA asociado a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la fusión de la quinasa 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 si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Síndrome eosinofílico/Leucemia eosinofílica

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofílico/leucemia eosinofílica con fusión de la quinasa 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 si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.



El tratamiento debe ser continuado mientras el paciente continúe beneficiándose del mismo.

Dosificación en TEGI/GIST

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg o de 600 mg/día para pacientes adultos con TEGI/GIST no reseccable 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.

El tratamiento con Imatinib debe ser continuado hasta que haya progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg al día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección de TEGI/GIST. Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Imatinib

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Imatinib en pacientes con DFSP es de 800 mg/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 Imatinib, 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 LSN o de las transaminasas hepáticas en > 5 x LSN, deberá suspenderse la administración de Imatinib hasta tanto los niveles de bilirrubina hayan retornado a $< 1,5$ x LSN y los niveles de transaminasas a $< 2,5$ x LSN. El tratamiento con Imatinib 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 niños de 260 a $\text{mg/m}^2/\text{día}$ o de 340 a $\text{mg/m}^2/\text{día}$.

Reacciones adversas hematológicas:

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

Cuadro: Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α (dosis inicial de 100 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/\text{L}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatinib hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave)
LMC en fase crónica,	RAN $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ y/o	1. Suspender Imatinib hasta que el



SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI/GIST (dosis inicial de 400 mg)	plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<p>RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave). 3. Ante recidivas de RAN $<1,0 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (300 mg)
LMC pediátrica en fase crónica (dosis de 340 mg/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 Imatinib 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 Imatinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave) 3. Ante recidivas de RAN $<1,0 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (260 mg/m²)
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg ^c)	^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 esta relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Imatinib a 400 mg^b. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg^d. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Imatinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, y luego reanudar el tratamiento con una dosis de 300 mg^d.
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	RAN $<1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Imatinib 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 Imatinib de 600 mg. 3. Ante recidivas de RAN $<1,0 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (400



		mg)
RAN = recuento absoluto de neutrófilos		
^a después de al menos 1 mes de tratamiento		
^b o 260 mg/m ² en niños		
^c o 340 mg/m ² en niños		
^d o 200 mg/m ² en niños		

Uso en Pediatría

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

Es muy limitada la experiencia con Imatinib en otras indicaciones en niños.

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/día, que se podrá reducir en caso de toxicidad inadmisibles (Ver Advertencias, Precauciones, Reacciones adversas, Acción farmacológica y Farmacocinética).

Insuficiencia renal

Imatinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal. Debido a que la depuración renal de Imatinib es insignificante, no es de esperar en pacientes con insuficiencia renal, un descenso de la depuración renal total. Los pacientes con disfunción renal leve o moderada deben empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg/día. Aunque se dispone de información muy limitada (ver Acción farmacológica y Farmacocinética), los pacientes con disfunción renal grave o dializados también podrían empezar el tratamiento con la dosis de 400 mg; sin embargo, se recomienda cautela en estos casos. La dosis puede reducirse en caso de intolerancia o aumentarse en caso de ineficiencia (Ver Advertencia 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

Para minimizar el riesgo de molestias gastrointestinales, deberá tomarse Imatinib con una comida y un vaso grande con agua.

Cuando Imatinib es administrado con otros medicamentos, hay potencial de interacción medicamentosa.



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

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

Si la función hepática está alterada, puede esperarse que la exposición a Imatinib esté aumentada. Imatinib 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 controlados.

Al combinar Imatinib con regímenes de quimioterapia agresiva, se ha observado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta por la 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 provocan disfunción hepática (Ver Reacciones Adversas).

Se han notificado ocasionalmente casos de sobrecarga hídrica (derrame pleural, edemas, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con LMC recientemente diagnosticada tratados con Imatinib, 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 considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte adecuadas. En los estudios clínicos hubo un aumento de estos eventos en los pacientes de edad avanzada y en aquellos con historia previa de enfermedad cardíaca.

Pacientes con enfermedades cardíacas o con factores de riesgo de falla cardíaca o historia de falla renal deberán 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 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 SHE o LEC y en los pacientes con SMD/TMP o 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 1 a 2 semanas al principio del tratamiento con Imatinib.

En los ensayos de la Fase III sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irrecable o metastático, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragia grado 3 / 4 en algún sitio. En el ensayo de Fase II sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irrecable o metastático (Ensayo B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales e 8 pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en 4 de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intraabdominales 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 (ver Reacciones Adversas).

Se han reportado casos de síndrome de Lisis Tumoral (SLT) en pacientes tratados con Imatinib. Debido a la posible ocurrencia de SLT, la corrección de la deshidratación



clínicamente significativo y el tratamiento de niveles de ácido úrico elevados son recomendados antes de comenzar el tratamiento con Imatinib.

PRECAUCIONES

Controles de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatinib, deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos.

El tratamiento con Imatinib de pacientes con 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 LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben Imatinib. Tal como se recomienda en POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Reacciones adversas no hematológicas, estas anomalías de laboratorio deben ser tratadas interrumpiendo y / o reduciendo la dosis de Imatinib.

Imatinib 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 Imatinib. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente por que tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glicoproteína 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, puede reducirse la dosis inicial de Imatinib en caso de intolerancia (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 de niños que reciben Imatinib.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. Ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC medias 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 Imatinib 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 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. La administración conjunta de medicamentos que inducen la CYP3A4 (por Ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden reducir la exposición a Imatinib.

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 Imatinib aumentó el clearance de la dosis oral de Imatinib en 3,8 (IC 90% = 3,5-4,3 veces), que representa descensos promedio de $C_{máx}$ y, ABC₍₀₋₂₄₎ y ABC_(0-∞) en 54%, 68% y 74% de los respectivos valores sin tratamiento de rifampicina.

Similares resultados fueron observados en pacientes con gliomas tratados con Imatinib mientras se medicaban con drogas antiepilépticas inductoras de enzimas tales como carbamazepina, oxacarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El ABC plasmático para el Imatinib decrece al 73% comparado con pacientes no tratados con drogas antiepilépticas inductoras de enzimas. En 2 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 Imatinib. En pacientes donde está indicado el uso de rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deberá ser considerado el uso de agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Fármacos a los que Imatinib puede alterar su concentración plasmática

Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y el ABC media de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2 y 3.5 veces respectivamente, lo que indica una inhibición del CYP3A4 por el Imatinib. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Imatinib con sustratos de la CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (por ejemplo: ciclosporina o pimozida). Imatinib puede incrementar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (por ejemplo: triazol-benzodiacepinas, bloqueantes dihidropiridínicos del canal cálcico, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, 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 Imatinib y cuando se modifica la dosificación. Alternativamente, deberá ser considerado el uso de heparina de bajo peso molecular.

Imatinib inhibe in Vitro la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a la que afectan la actividad del CYP3A4. Imatinib a una dosis de 400 mg 2 veces al día tuvo un efecto inhibitorio moderado sobre el metabolismo de metoprolol por el CYP2D6, aumentando la $C_{máx}$ y, ABC del metoprolol en aproximadamente 23%. La co-administración de Imatinib con sustratos del CYP2D6 como metoprolol, no parece ser un factor de riesgo para la interacción droga-droga por lo que no sería necesario ajustar la dosis.

In Vitro, Imatinib 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. Imatinib no debería 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 Imatinib.

Mujeres en edad de procrear

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil para que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Tanto el 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 son desconocidos, las mujeres que se encuentran bajo tratamiento con Imatinib no pueden amamantar.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Al no existir información acerca del posible efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas, los pacientes deberán ser informados de que pueden experimentar efectos indeseables tales como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con Imatinib. Se recomienda precaución al conducir un automóvil u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de toxicidad de Imatinib 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 Ph+ y los tumores sólidos: son mayores la incidencia y la intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y las hemorragias gastrointestinales e intratumorales en pacientes con 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 Imatinib, 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 (ver cuadros) se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 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 se derivan de los estudios



que se efectuaron para justificar el registro del medicamento para el tratamiento de la LMC y los TEGI/GIST.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: 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.

Poco frecuentes: trombocitemia, depresión de medula ósea, eosinofilia, linfopenia, linfadenopatía.

Raras: anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia.

Pocos frecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipokalemia, aumento del apetito, falta de apetito, gota, Hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.

Raras: hiperkalemia, hipomagnesemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

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

Raras: estado confusional

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea³

Frecuentes: mareo, disgeusia, parestesias, hipoestesia

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

Raras: aumento de la presión intracraniana, convulsiones, neuritis óptica.

Trastornos oculares

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

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

Raras: papiledema, catarata, glaucoma.

Trastornos auditivos y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus, pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar, taquicardia.

Raras: arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto al miocardio, angina de pecho, derrame pericardio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: rubefacción⁴, hemorragia.

Poco frecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, sensación de frío, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: epistaxis, disnea, tos.



Poco frecuentes: derrame plural⁵, dolor faringo-laríngeo, faringitis.

Raras: 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.

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

Raras: colitis, ileo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas.

Poco frecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.

Raras: insuficiencia hepática⁸, necrosis hepática⁹.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis / eczema / erupción

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

Poco frecuentes: 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.

Raras: 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 musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

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

Frecuentes: tumefacción de las articulaciones

Poco Frecuentes: rigidez muscular y articular.

Raras: artritis, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: 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 y fatiga.

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

Poco frecuentes: malestar, dolor de pecho.

Estudios complementarios

Muy Frecuentes: aumento de peso.

Frecuentes: pérdida de PESO.

Poco frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatinina serica, aumento de la creatinina-fosfoquinasa serica, aumento de la lactato-deshidrogenasa serica.

Raras: aumento de amilasa serica.



¹ Los casos mas frecuentes de neumonía se notificaron en pacientes con LMC transformada y en pacientes con TEGI/GIST.

² La mayor frecuencia de cefalea se registro en los pacientes con TEGI/GIST.

³ Basándose en el numero de pacientes/años, los acontecimientos cardiacos (incluida la insuficiencia cardiaca congestiva) fueron mas frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.

⁴ Los casos de rubefacción fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST, mientras que los acontecimientos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blastica).

⁵ La frecuencia de derrame pleural fue mayor en los pacientes con TEGI/GIST y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blastica) que en los pacientes con LMC crónica.

^{6/7} Los casos de dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST.

⁸ La frecuencia de dolor osteomuscular y acontecimientos relacionados fue mayor en los pacientes con LMC que en los pacientes con 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 Imatinib 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: Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia

Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes	Edema cerebral
Trastornos oculares Raros	Hemorragia vítrea
Trastornos cardiacos Raros	Pericarditis, taponamiento cardiaco
Trastornos vasculares Poco frecuentes Muy raros	Trombosis/embolia Shock anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinitis Poco frecuentes	Insuficiencia aguda ¹ , enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales Poco frecuentes Raros	Íleo/obstrucción intestinal, hemorragia/necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ² . Diverticulitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes Raros Muy raros	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Queratosis liquenoide, liquen plano. Necrolisis epidérmica toxica.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo Raros	Necrosis avascular/osteonecrosis de la cadera/rabdomiolisis/miopatía
De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento de los niños.



Desordenes reproductivos Muy raros	Hemorragia del cuerpo luteo/hemorragia en quiste ovárico
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluidos los quistes y los pólipos) Raros	Síndrome de Lisis Tumoral

¹ Se 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.

Anormalidades en los exámenes de laboratorio:

Hematología

En 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 I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de Grado 3 o 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 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 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 Imatinib pero en casos raros puede llevar a la discontinuación definitiva del tratamiento. En niños con LMC, las toxicidades más frecuentes fueron citopenias de Grado 3 o 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia, y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En pacientes con TEGI/GIST irreseccable o metastásico maligno (Estudio B2222), 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 6 semanas del tratamiento, con valores que se mantuvieron después relativamente estables.

Bioquímica

La elevación intensa de las transaminasas (0,5%) o de la bilirrubina ($< 1\%$) ocurrieron entre los pacientes con LMC y se controló casi siempre mediante una reducción posológica o interrupción del tratamiento (la duración mediana de estos episodios se aproximó a 1 semana). El tratamiento se suspendió de forma permanente, a causa de las anomalías hepáticas de laboratorio, en menos del 1% de los casos de LMC. El 6,8% de los pacientes con TEGI/GIST (Estudio B2222), manifestó elevaciones de la alanina-aminotransferasa de Grado 3 o 4 y el 4,8%, elevaciones de la aspartatoaminotransferasa de Grado 3 o 4. La elevación de la bilirrubina se registró entre menos del 3% de estos pacientes.

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 Imatinib. Casos aislados de sobredosificación de Imatinib fueron reportados espontáneamente y en la literatura. Generalmente el reporte de evolución fue mejoría o recuperación en estos casos. En el caso



de sobredosificación el paciente debe ser observado y se le administrara el tratamiento sintomático apropiado.

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

Sobredosis en Adultos: 1200-1600 mg (la duración varia en 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, rash, eritema, tumefacción, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida del apetito. 1800-3200 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 experimento náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, tumefacción facial, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas. 8-10 g (dosis única): se reportaron vómitos y dolor gastrointestinal.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. (011) 4962 6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

PRESENTACION:

IMATINIB LAFEDAR 100 mg: envases por 30, 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario exclusivo.

IMATINIB LAFEDAR 400 mg: envases por 30, 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Lugar de Elaboración y Acondicionamiento primario: ECZANE PHARMA S.A. – Laprida 43 – Buenos Aires – República Argentina.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha de la última revisión:


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



Proyecto de Rótulo: envase primario blister

IMATINIB LAFEDAR
IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg
Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



firma/ Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma/ Digital

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



firma/ Digital

SEIN Gustavo Omar





Proyecto de Rótulo: envase primario blister

IMATINIB LAFEDAR
IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg
Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



Proyecto de Rótulo: envase secundario

IMATINIB LAFEDAR

IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fórmula:

*Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg.
Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.*

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

MANTENER A UNA TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° C Y 30° C

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas


LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA

DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para  iendo 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 hospitalario.



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



Proyecto de Rótulo: envase secundario

IMATINIB LAFEDAR

IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fórmula:

*Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg.
Excipientes: Crospovidona, Dióxido de Silicio coloidal, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Manitol, Talco, Opadry YS-1-7003, Óxido de Hierro Marrón.*

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

MANTENER A UNA TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° C Y 30° C

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas


LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA

DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para  siendo 60, 100, 120, 180, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 hospitalario.



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



7 de noviembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 12357

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

CERTIFICADO N° 58173

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000015-16-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
IMATINIB 100 mg COMO IMATINIB MESILATO 119,48 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
IMATINIB 400 mg COMO IMATINIB MESILATO 477,92 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



Firma
Digital

SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 04 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 12357

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58173

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: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IMATINIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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



Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

IMATINIB 100 mg COMO IMATINIB MESILATO 119,48 mg

Excipiente (s)

MANITOL 75,5 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 12,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,25 mg NÚCLEO 1
TALCO 12,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 250 mg NÚCLEO 1
OPADRY YS-1-7003 7,5 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO MARRON (CI= 77492) 0,06 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER DE ALUMINO/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR) CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 30, 60, 100, 120, 180, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60, 100, 120, 180, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma 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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE01

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Imatinib esta indicado para el tratamiento de: • Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. El seguimiento se limita a 5 años. •

Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α . • Pacientes pediátricos con LMC 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 en la sobrevida. • Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLAPh+), recaída o refractaria. • Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo (SMD/TMP) asociados con rearrreglos genéticos 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 α (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa desconocida. • Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, recidivante y/o metastásico. • Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEG/GIST) metastático maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable. • Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEG/GIST. La efectividad de IMATINIB LAFEDAR se basa en los porcentajes totales de remisión hematológica y citogenética y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en la LMC, en los porcentajes de remisión hematológica en la mastocitosis sistémica (MS), el SHE o la LEC, en los porcentajes de remisión objetiva y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en los TEGI/GIST de carácter irresecable o metastásico, en la sobrevida libre de recidiva en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST y en los porcentajes de remisión objetiva en el DFSP (ver "Acción farmacológica"). Se ha demostrado un aumento de la sobrevida en ensayos

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



clínicos controlados únicamente en la LMC en fase crónica recién diagnosticada y en los TEGI/GIST.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 Y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IMATINIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB

Concentración: 400 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 400 mg COMO IMATINIB MESILATO 477,92 mg

Excipiente (s)

MANITOL 302 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 50 mg NÚCLEO 1
TALCO 50 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 1000 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg NÚCLEO 1
OPADRY YS-1-7003 30 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO MARRON (CI= 77492) 0,24 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER DE ALUMINO/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR) CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 30, 60, 100, 120, 180, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60, 100, 120, 180, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

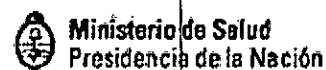
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



Código ATC: L01XE01

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Imatinib esta indicado para el tratamiento de: • Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. El seguimiento se limita a 5 años. •

Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α . • Pacientes pediátricos con LMC 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 en la sobrevida. • Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLAPh+), recaída o refractaria. • Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo (SMD/TMP) asociados con rearrreglos genéticos 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 α (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa desconocida. • Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, recidivante y/o metastásico. • Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEG/GIST) metastático maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable. • Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEG/GIST. La efectividad de IMATINIB LAFEDAR se basa en los porcentajes totales de remisión hematológica y citogenética y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en la LMC, en los porcentajes de remisión hematológica en la mastocitosis sistémica (MS), el SHE o la LEC, en los porcentajes de remisión objetiva y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en los TEGI/GIST de carácter irresecable o metastásico, en la sobrevida libre de recidiva en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST y en los porcentajes de remisión objetiva en el DFSP (ver "Acción farmacológica"). Se ha demostrado un aumento de la sobrevida en ensayos clínicos controlados únicamente en la LMC en fase crónica recién diagnosticada y en los TEGI/GIST.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/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
(C1101AAA), CABA

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



Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	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
ECZANE PHARMA S.A.	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
LAFEDAR S.A.	507/13 Y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000015-16-6

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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