



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 2094

BUENOS AIRES, 15 ABR 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023154-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg - 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.979.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 274 y 275 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

BA
JN

5



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

2094

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg - 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.979 y Disposición Nº 2204/09, propiedad de la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 175 a 194, 199 a 218 y 223 a 242, para los prospectos y de fojas 195, 219, 243, 196, 220 y 244 (rótulos de 100 mg) y de fojas 198, 222, 246, 197, 221 y 245 (rótulos de 400 mg).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2204/09 los prospectos autorizados por las fojas 175 a 194 y los rótulos autorizados por las fojas 195 a 198, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5,

RMA
CV

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2094**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.979 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023154-12-1

DISPOSICIÓN Nº **2094**

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
CS

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2094**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.979 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg - 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2204/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002686-08-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4605/11.-	Rótulos de fs. 195, 219, 243, 196, 220 y 244 (rótulos de 100 mg) y de fojas 198, 222, 246, 197, 221 y 245 (rótulos de 400 mg), corresponde desglosar fs. 195 a 198. Prospectos de fs. 175 a 194, 199 a 218 y 223 a 242, corresponde desglosar de fs. 175 a 194.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

S,

Handwritten initials:
G
RMA
CEL



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 54.979 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....**15 ABR 2013**.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023154-12-1

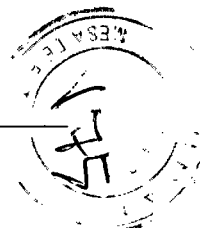
DISPOSICIÓN N°

2094

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PA
CZ
D

**PROYECTO DE PROSPECTO****AGACEL
IMATINIB
100 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de: contiene:	100 mg	400 mg
Imatinib (como mesilato)	100 mg	400 mg
Lactosa monohidrato	76 mg	304 mg
Celulosa microcristalina	34,5 mg	138 mg
Croscarmelosa sódica	14,5 mg	58 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg	12 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg	10 mg
Opadry II white	7,5 mg	30 mg
Laca aluminica roja	0,38 mg	1,52 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES

Imatinib está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), sin mutación del c-Kit D816V o con estado mutacional del c-Kit desconocido.

RA
CH



- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α .

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

Imatinib también está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

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

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

Además, Imatinib es un inhibidor del receptor para tirosina quinasa, para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de células madre (SCF), c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por ambos. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl-tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR y la actividad quinasa del Abl.

RBA
CH

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Imatinib tiene buena absorción luego de la administración oral, con una C_{\max} que se alcanza entre las 2 hs y 4 hs después de la toma. La biodisponibilidad media absoluta es del 98%. En pacientes sanos, luego de la administración oral, la vida media de eliminación de Imatinib y la de su mayor metabolito N-desmetil-derivado (CGP74588), son de aproximadamente 18 hs y 40 hs respectivamente. El área bajo la curva media (ABC) aumenta proporcionalmente con el incremento dentro del rango de la dosis de 25 mg a 1000 mg. No hay cambios significativos en la farmacocinética de Imatinib, con dosis repetidas del mismo, y la acumulación es de 1,5 a 2,5 veces en estado estable cuando el Imatinib es administrado una vez por día.

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

Metabolismo y eliminación: La principal enzima responsable del metabolismo de Imatinib es CYP3A4. Otras enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19 tienen un papel menos importante en el metabolismo. El principal metabolito circulante en humanos es el derivado piperacina N-desmetilado, el cual tiene una potencia similar al Imatinib, *in vitro*. El ABC plasmática para este metabolito es del 15% del ABC para Imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es similar a Imatinib. Estudios en microsomas hepáticos humanos demostraron que Imatinib es un potente inhibidor competitivo de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5.

La eliminación se realiza predominantemente en las heces y en gran parte como metabolitos. Luego de una dosis oral, Imatinib se elimina como metabolitos el 81% dentro de los 7 días: 68% en las heces y el 13% en la orina. El 25% de la dosis de Imatinib no sufre cambios (29% en heces y 5% en orina).

El clearance de Imatinib típico de un paciente de 50 años de 50 kg de peso es de aproximadamente 8 L/h, mientras que para un paciente de 50 años de 100 kg de peso el clearance es de alrededor de 14 L/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste a la dosis con base al peso corporal y/o edad, pero indican la necesidad de un monitoreo cercano de la toxicidad relacionada al tratamiento.

El sexo de los individuos no afecta la cinética de Imatinib.

En base al análisis farmacocinético en pacientes con LMC, se observó un leve efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes > 65 años). Sin embargo, no se considera que este cambio sea clínicamente significativo.

Farmacocinética en niños: Imatinib se absorbe de forma rápida al ser administrado por vía oral a pacientes pediátricos, al igual que en los pacientes adultos, con una C_{\max} entre las 2 hs y 4 hs. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m²/día logra una exposición idéntica a la que se observa con la dosis de 400 mg y 600 mg de los adultos, respectivamente. La comparación del ABC₍₀₋₂₄₎ del día 8 respecto al día 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/m²/día reveló una acumulación del fármaco igual a 1,7 veces con la administración repetida de una dosis diaria.

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

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

RDA

CR



POSOLÓGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos o sarcomas malignos, respectivamente.

La dosis debe ser administrada por vía oral, con alimentos y un vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg pueden administrarse una vez al día, mientras que dosis de 800 mg deben administrarse en dosis de 400 mg, 2 veces al día, por la mañana y por la noche.

En aquellos casos en que el paciente no pueda deglutir los comprimidos, éstos se pueden desintegrar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Esta suspensión obtenida debe ser tomada inmediatamente.

Posología para LMC en pacientes adultos

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

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

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos ≥ 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatoesplenomegalia.

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

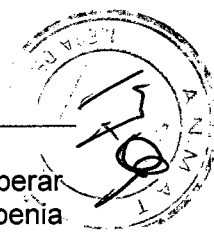
Se puede considerar un incremento de las dosis de 400 mg a 600 mg, en pacientes adultos en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a 800 mg como máximo (administrados en dos tomas diarias de 400 mg cada una) en pacientes adultos en la fase acelerada o en crisis blástica, en ausencia de reacciones adversas severas y de neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con leucemia, en las siguientes circunstancias:

- Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).
- Fracaso en alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.
- Imposibilidad de alcanzar una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento.
- Pérdida de la respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzada.

Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LMC en niños

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m²). Se recomienda una dosis de 340 mg/m² al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse la dosis en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.



Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m² diarios a 570 mg/m² diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia no relacionados con la leucemia, en las siguientes circunstancias:

- Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).
- Fracaso en alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.
- Imposibilidad de alcanzar una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento.
- Pérdida de la respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzada.

Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LLA Ph+

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

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

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

Posología para SMD/SMP

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

Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta el momento, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para MSA

Se recomienda una dosis de Imatinib de 400 mg por día. Para pacientes con MSA asociada a eosinofilia se recomienda una dosis inicial de 100 mg por día. Puede considerarse un aumento de la dosis a 400 mg por día, en base a la ausencia de reacciones adversas, cuando la evaluación de la respuesta al tratamiento es insuficiente.

Posología para SHE/LEC

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

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para GIST

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes con GIST maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg ó 800 mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos en pacientes con GIST, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.



La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección del GIST. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento. La duración del tratamiento en el ensayo clínico que apoya esta indicación fue de 36 meses.

Posología para DFSP

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

Ajuste de la dosis en caso de hepatotoxicidad y otras reacciones adversas no hematológicas

En caso de hepatotoxicidad grave o retención de líquido grave, se deberá suspender la administración de Imatinib, hasta resolución de la situación. El tratamiento podrá ser retomado, de acuerdo a la gravedad del evento.

En caso de verificar un aumento en los valores de bilirrubina superior a 3 veces el límite superior normal o aumento de las transaminasas hepáticas superior a 5 del límite superior normal, deberá suspenderse la administración de Imatinib hasta que los niveles de bilirrubina sean menores a 1,5 veces el límite superior normal y las transaminasas hepáticas sean menores a 2,5 del límite superior normal. En pacientes adultos, el tratamiento se puede continuar luego con dosis diarias reducidas, de 400 mg a 300 mg, de 600 mg a 400 mg o de 800 mg a 600 mg diarios. En los niños se deberá reducir de 340 mg/m²/día a 260 mg/m²/día.

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas

En caso de presencia de neutropenia y/o trombocitopenia severa se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, de acuerdo a la siguiente tabla:

PATOLOGÍA	DOSIS INICIAL	RECUENTO CELULAR	AJUSTE DE DOSIS
- MSA asociada a eosinofilia - SHE/LEC	100 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1- Suspender Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
- LMC (fase crónica) - SMD/SMP - MSA - SHE/LEC - GIST	400 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1- Suspender Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y retomar la administración de Imatinib a una dosis reducida de 300 mg.

RA
Ch

- LMC pediátrica (fase crónica)	340 mg/m ²	Neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1- Suspender Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/l$. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y retomar la administración de Imatinib a una dosis reducida de 260 mg/m ² .
- LMC (fase acelerada y crisis blástica) - LLA Ph+	600 mg	*Neutrófilos < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	1- Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de la médula ósea o biopsia) 2- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg. 3- Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg. 4- Si la citopenia persiste después de 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y el de plaquetas sea $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego retomar el tratamiento con 300 mg de Imatinib.
- LMC pediátrica (fase acelerada y crisis blástica)	340 mg/m ²	*Neutrófilos < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	1- Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de la médula ósea o biopsia) 2- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 260 mg/m ² . 3- Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 200 mg/m ² . 4- Si la citopenia persiste después de 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y el de plaquetas sea $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego retomar el tratamiento con 200 mg/m ² de Imatinib.
- DFSP	800 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1- Suspender Imatinib hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/l$. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a una dosis de 600 mg. 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y retomar Imatinib a una dosis reducida de 400 mg/m ² .
*Que ocurra al menos después de un mes de tratamiento.			

 PPA
 CR

Uso en poblaciones especiales

Pediatría: No hay antecedentes en el uso de Imatinib en niños con LMC menores de 2 años de edad. La experiencia en niños con LLA Ph+ es limitada y la experiencia en niños con SMD/SMP y DFSP es muy limitada. No hay experiencia en niños o adolescentes con GIST y SHE/LEC.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con alteración hepática pueden recibir la dosis diaria mínima recomendada. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada. Debido a que Imatinib es metabolizado principalmente por el hígado, se espera que la exposición a la droga aumente en casos de insuficiencia hepática y deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal: El Imatinib y sus metabolitos no son excretados en forma considerable por el riñón. Debido a que la eliminación renal de Imatinib es insignificante, no se espera una disminución en el clearance corporal total en pacientes con insuficiencia renal, por lo cual podrán recibir la dosis inicial recomendada. Sin embargo, se recomienda tener precaución en insuficiencia renal severa. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada, o puede aumentarse por falta de eficacia.

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes relacionadas con la edad en pacientes de 65 años o mayores. No es necesaria una recomendación de dosis específica en ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Imatinib está contraindicado para aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo y/o algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando Imatinib se administra junto a otras medicaciones, hay un potencial riesgo de interacción medicamentosa. (Ver **Interacciones**).

El uso concomitante de Imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e Imatinib.

Hepatotoxicidad

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

En caso de presencia de insuficiencia hepática, es de esperarse una mayor exposición al Imatinib. En estos pacientes, la administración de Imatinib debe realizarse con precaución. Los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente monitoreados.

Retención de líquidos y edema

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de

RA
Ch

diagnóstico reciente tratados con Imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquéllos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Cardiotoxicidad

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y afectación cardíaca, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con el inicio del tratamiento con Imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de Imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con Imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento. Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar Imatinib. Ante un resultado anormal al inicio del tratamiento, deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con Imatinib.

Hemorragia

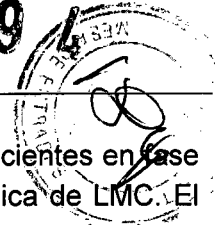
En un estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación)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

Irritación gastrointestinal

El uso de Imatinib está asociado a veces con irritación gástrica, por lo tanto se recomienda su administración junto con algún alimento y abundante cantidad de agua, para minimizar este problema. Han existido reportes raros de perforación gastrointestinal, incluyendo casos fatales.

Toxicidad hematológica

Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente recuentos hematológicos completos. El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada



con la fase de la enfermedad que se esté 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, tal como se recomienda en la sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Toxicidad dermatológica

Se han reportado reacciones dermatológicas bullosas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de Imatinib. En algunos de estos casos, informados durante la vigilancia post-comercialización, se observó una reacción dermatológica recurrente al ser re-tratados con la droga. En otros informes de posventa se han descrito casos en los que el paciente toleró la reintroducción de la terapia con Imatinib después de resolución o mejora de la reacción bullosa. En estos casos, Imatinib se reanudó en una dosis menor a la cual se produjo la reacción y algunos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con Imatinib, se recomienda la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han reportado casos de SLT, incluyendo casos mortales, en pacientes con LMC, GIST, LLA y Leucemia eosinofílica que recibían Imatinib. Los pacientes en riesgo de SLT son los que tienen tumores de alta tasa proliferativa o de alta carga, previo al tratamiento. Estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados y deben adoptarse las precauciones adecuadas.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de TSH.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente recuentos hematológicos completos a fin de monitorear la posible aparición de citopenias.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que estén recibiendo Imatinib.

Interacciones

*Principios activos 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, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. El jugo de pomelo también puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Imatinib, por lo tanto debe ser evitado. Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (la $C_{máx}$ y ABC medias de Imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única



de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre Imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib: Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. La administración conjunta de medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de Imatinib, representa una reducción en la $C_{m\acute{a}x}$, y $ABC_{(0-\infty)}$ de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con Imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El ABC plasmática de Imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e Imatinib.

Principios activos a los que Imatinib puede alterar su concentración plasmática: Imatinib aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que Imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej. ciclosporina o pimozida). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar ya que la warfarina se metaboliza mediante el CYP2C9.

In vitro, Imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de Imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de metoprolol de aproximadamente un 23%. No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando Imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

In vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol (valor K_i de 58,5 micromoles/l a niveles terapéuticos). Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use Imatinib y paracetamol de forma concomitante, especialmente con dosis altas de paracetamol.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra Imatinib conjuntamente. Por lo tanto, se recomienda precaución. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

RR
CR



Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de Imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+, pero las interacciones fármaco-fármaco entre Imatinib y regímenes de quimioterapia no han sido bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de Imatinib, p.ej. hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de Imatinib en combinación requiere una precaución especial.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En estudios de carcinogenicidad en ratas que recibieron dosis de Imatinib de 15, 30 y 60 mg/kg/día, se observó una reducción estadísticamente significativa en la longevidad de los machos a dosis de 60 mg/kg/día y en hembras a dosis ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana para los cambios neoplásicos fueron riñones (túbulo renal y pelvis renal), vejiga, uretra, glándulas prepucial y clitoriana, intestino, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago no glandular. Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia en humanos de estos hallazgos obtenidos en el estudio de carcinogenicidad en ratas.

En estudios preclínicos Imatinib demostró genotoxicidad positiva "in vitro" sobre células mamíferas (ovario de hámster chino), no fue genotóxico frente a células bacterianas "in vitro" (Test de Ames), ni sobre células mamarias "in vitro" (linfoma de ratón) y tampoco en un ensayo "in vitro" de micronúcleos de ratón.

En un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, se produjo una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de movilidad espermática a la dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal). Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg. En perros, a dosis orales > 30 mg/kg también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis. Cuando se administraron dosis a ratas hembras 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales post-implantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de la progenie no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables.

Quando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) Imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o

encefalocelo, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo para el feto. Imatinib no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de Imatinib en la leche humana. Estudios en mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto Imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. Considerando la concentración combinada de Imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de leche ingerida por los lactantes, se espera que la exposición total sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, dado que se desconocen los efectos sobre los lactantes de una exposición a dosis bajas de Imatinib, las mujeres que reciben Imatinib no deben amamantar.

Uso en niños y adolescentes

Se han observado casos de retraso del crecimiento en niños y pre-adolescentes tratados con Imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Imatinib sobre el crecimiento de los niños. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con Imatinib (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Uso en ancianos

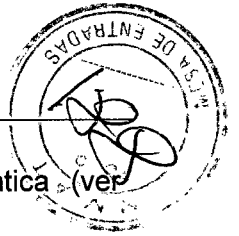
En los estudios clínicos realizados se han incluido pacientes de 65 años o mayores. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad de Imatinib en los pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes, a excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia de Imatinib fue similar en los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

Uso en insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a Imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Uso en insuficiencia hepática

El metabolismo de Imatinib es principalmente hepático. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con GIST pueden



presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con Imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 5% de los pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de Grado 3/4: hemorragias gastrointestinales, hemorragias intratumorales o ambas. La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas más comúnmente ($\geq 10\%$) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de Imatinib.

Cuando se combinó Imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas suspendiendo temporalmente el tratamiento con Imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o

RA
CA



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

Se detallan a continuación las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Raras: Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía¹, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis, infección fúngica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Ocasionales: Pancitopenia, neutropenia febril.

Raras: Trombocitemia, linfopenia, depresión de médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía, anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Ocasionales: Anorexia.

Raras: Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia.

Trastornos psiquiátricos

Ocasionales: Insomnio.

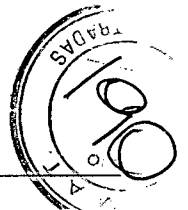
Raras: Depresión, disminución de la libido, ansiedad, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea².

Ocasionales: Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia.

Raras: Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica.

**Trastornos oculares**

Ocasionales: Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa.

Raras: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular, catarata, glaucoma, papiloedema.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Vértigo, tinnitus, pérdida de audición.

Trastornos cardíacos

Raras: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar, arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Trastornos vasculares⁴

Ocasionales: Sofocos, hemorragia.

Raras: Hipertensión, hematomas, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Ocasionales: Disnea, epistaxis, tos.

Raras: Derrame pleural⁵, dolor faringolaríngeo, faringitis, dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal⁶.

Ocasionales: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis.

Raras: Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal⁷, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis, colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Ocasionales: Aumento de enzimas hepáticas.

Raras: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia, insuficiencia cardíaca⁸, necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción.

Ocasionales: Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.

Raras: Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a presentar hematomas subdérmicos, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

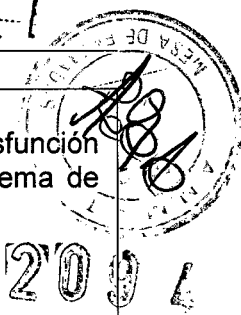
Frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo⁹.

Ocasionales: Edema de las articulaciones.

Raras: Rigidez de articulaciones y músculos, debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria.


Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico.

Trastornos generales

Frecuentes: Retención de líquidos y edema, fatiga.
Ocasionales: Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez.
Raras: Dolor en el pecho, malestar.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso.
Ocasionales: Pérdida de peso.
Raras: Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinofosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de amilasa sérica.

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

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

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

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

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

⁶⁺⁷ El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.

⁸ Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

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

Se han notificado los siguientes tipos de reacciones, principalmente a partir de la experiencia post-comercialización con Imatinib. Debido a que estas reacciones se recogen a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Imatinib.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Hemorragia del tumor/necrosis tumoral.

Trastornos del sistema inmunológico: Shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso: Edema cerebral.

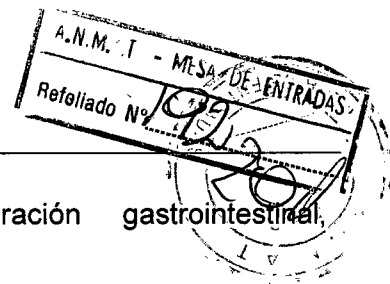
Trastornos oculares: Hemorragia vítrea.

Trastornos cardíacos: Pericarditis, taponamiento cardíaco.

Trastornos vasculares: Trombosis/embolismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Insuficiencia respiratoria aguda¹, enfermedad pulmonar intersticial.

RJA
 CS



Trastornos gastrointestinales: Íleo/obstrucción intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. Queratosis liquenoide, liquen plano. Necrosis tóxica epidérmica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Necrosis avascular/necrosis de cadera. Retraso del crecimiento en niños.

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

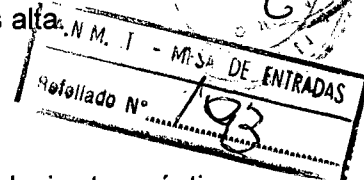
Anormalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología: En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59–64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En un estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Bioquímica: Se observó un aumento severo de las transaminasas ($< 5\%$) o de la bilirrubina ($< 1\%$) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de los cuales el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.



SOBREDOSIFICACIÓN

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

Población adulta

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

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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



2014



PRESENTACIÓN

AGACEL Comprimidos recubiertos 100 mg: envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

AGACEL Comprimidos recubiertos 400 mg: envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

AA
GA



209

PROYECTO DE RÓTULO

AGACEL
IMATINIB 100 mg
10 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 193

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:	100 mg
Imatinib (como mesilato)	100 mg
Lactosa monohidrato	76 mg
Celulosa microcristalina	34,5 mg
Croscarmelosa sódica	14,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Opadry II white	7,5 mg
Laca aluminica roja	0,38 mg

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: este rótulo vale también para las siguientes presentaciones: Envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*): Uso exclusivo hospitalario.



AGACEL/IMATINIB, Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO

A.N.M.A.I. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 196

2097

AGACEL
IMATINIB 100 mg
10 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:	100 mg
Imatinib (como mesilato)	100 mg
Lactosa monohidrato	76 mg
Celulosa microcristalina	34,5 mg
Croscarmelosa sódica	14,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Opadry II white	7,5 mg
Laca aluminica roja	0,38 mg

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

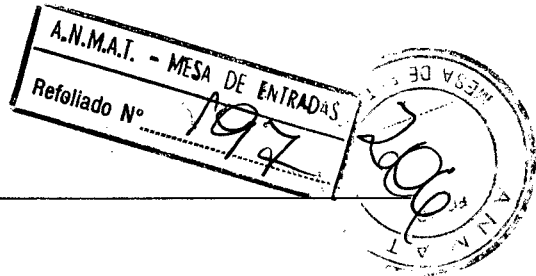
ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

RAA
C

Envases conteniendo 120 y 180 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)



AGACEL/IMATINIB, Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO

2094

AGACEL
IMATINIB 400 mg
10 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de:	400 mg
contiene:	
Imatinib (como mesilato)	400 mg
Lactosa monohidrato	304 mg
Celulosa microcristalina	138 mg
Croscarmelosa sódica	58 mg
Dióxido de silicio coloidal	12 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Opadry II white	30 mg
Laca aluminica roja	1,52 mg

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

AA
CB

Envases conteniendo 120 y 180 comprimidos recubiertos (uso exclusivo hospitalario)

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado

Diciembre 2012

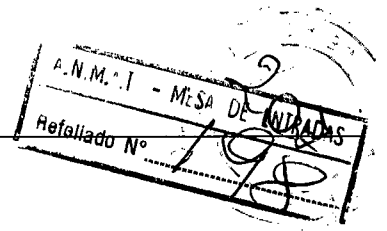
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

23



AGACEL/IMATINIB, Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO

AGACEL
IMATINIB 400 mg
10 Comprimidos recubiertos

2094

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de:	400 mg
contiene:	
Imatinib (como mesilato)	400 mg
Lactosa monohidrato	304 mg
Celulosa microcristalina	138 mg
Croscarmelosa sódica	58 mg
Dióxido de silicio coloidal	12 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Opadry II white	30 mg
Laca aluminica roja	1,52 mg

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este rótulo vale también para las siguientes presentaciones: Envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84 y 96 comprimidos recubiertos.

Diciembre 2012

Edgardo Castiag
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Virginia Ferrini²⁴
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.