



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-121925956-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-121925956-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente, con la actualización de las indicaciones para la Especialidad Medicinal denominada TIMAB / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg; aprobado por Certificado N° 53.657.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TIMAB / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-91254668-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-91254807-APN-DERM#ANMAT; Con la actualización de las indicaciones que se detallan a continuación: Timab® (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; Adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica; Adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia; Adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia; Adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR); Adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ; Adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos; Adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. En este caso, Imatinib está indicado como tratamiento adyuvante. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante; Adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.657, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-121925956-APN-DGA#ANMAT

Jfs

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Timab® 100-Timab® 400**

**Imatinib 100 mg - 400 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

**Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:**

Imatinib (como mesilato)	100 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Celulosa microcristalina pH 101	50 mg
Celulosa microcristalina pH 102	39,25 mg
Croscarmelosa sódica	10 mg
Crospovidona XL 10	25 mg
Laurilsulfato de sodio	1,25 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Opadry blanco HP II 85F28751	6,61 mg
Óxido de Hierro amarillo	0,79 mg
Óxido de hierro rojo	0,10 mg

**Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:**

Imatinib (como mesilato)	400 mg
Dióxido de silicio coloidal	10 mg
Celulosa microcristalina pH 101	200 mg
Celulosa microcristalina pH 102	157 mg
Croscarmelosa sódica	40 mg
Crospovidona XL 10	100 mg
Laurilsulfato de sodio	5 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Opadry blanco HPII 85F28751	26,44 mg
Óxido de Hierro amarillo	3,16 mg
Óxido de hierro rojo	0,40 mg

**ACCIÓN TERAPEÚTICA:**

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL

**Código ATC: L01EA01**

## INDICACIONES:

### **Timab® (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.
- Adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- Adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- Adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. En este caso, Imatinib está indicado como tratamiento adyuvante. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- 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.

No se ha determinado el efecto de Timab® (Imatinib) en el resultado del trasplante de médula ósea.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

### **Mecanismo de acción:**

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa BCR-ABL (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

### **Efectos farmacodinámicos:**

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa que inhibe de forma potente la BCR-ABL tirosina kinasa *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto 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 Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). *In vivo* el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales BCR-ABL positivas.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGFy FCT. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación kit activa. 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.

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:**

De acuerdo con la bibliografía disponible, la farmacocinética de Imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos fueron analizados en los días 1 y 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

#### **Absorción:**

La biodisponibilidad absoluta media para Imatinib es del 98%. Según la bibliografía disponible, luego de una dosis oral, se observó una elevada variabilidad en las AUC de los niveles plasmáticos de Imatinib entre los diferentes pacientes. Al administrarse junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de Imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en  $C_{m\acute{a}x}$  y prolongación de  $t_{m\acute{a}x}$  de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) comparado con condiciones de ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del fármaco.

#### **Distribución:**

De acuerdo con la bibliografía disponible, en base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de Imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácido-glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

### **Biotransformación:**

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto inicial. Según la bibliografía, en estudios realizados:

- La AUC plasmática para el metabolito fue de sólo el 16% de la AUC del Imatinib.
- La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado fue similar a la del compuesto inicial.
- Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante ( $AUC_{(0-48h)}$ ). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores.

### **Eliminación:**

El 81% de la dosis se recupera a los 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

### **Farmacocinética plasmática:**

De acuerdo con la bibliografía disponible, tras la administración oral a voluntarios sanos, el  $t_{1/2}$  fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25–1.000 mg de Imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de Imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5–2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día.

### **Farmacocinética en pacientes con GIST:**

Según bibliografía disponible, en pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de Imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

### **Farmacocinética de la población:**

De acuerdo con la bibliografía disponible, en base al análisis farmacocinético de la población en pacientes con LMC, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes > 65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso en el aclaramiento de Imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente que pese 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de Imatinib.

### **Farmacocinética en niños:**

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios publicados de fase I y fase II, Imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños de 260 y 340 mg/m<sup>2</sup>/día alcanzó una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC<sub>(0-24)</sub> en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m<sup>2</sup>/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+, u otras alteraciones hematológicas tratadas con Imatinib), el aclaramiento de Imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de Imatinib. El análisis confirmó que la exposición de Imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m<sup>2</sup> una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m<sup>2</sup> una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron Imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

### **Disfunción orgánica:**

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Los pacientes con alteración de la función renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, correspondiendo a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente Imatinib. El aclaramiento del fármaco libre de Imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para Imatinib.

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, de acuerdo con la bibliografía, la exposición media a Imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal.

## **POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg o 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

### **Posología para LMC en pacientes adultos:**

La dosis recomendada para pacientes adultos 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 10<sup>9</sup>/l.

La dosis recomendada para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup> /l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada para pacientes adultos 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:**

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

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg u 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o 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; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

### **Posología para LMC en niños:**

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Se recomienda una dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> diarios a 570 mg/m<sup>2</sup> 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); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

### **Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos:**

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

### **Pauta de tratamiento:**

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

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

### **Posología para LLA Ph+ en niños:**

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Se recomienda la dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

### **Posología para SMD/SMP:**

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

### **Duración del tratamiento:**

Según información disponible, en el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días – 60 meses).

### **Posología para SHE/LEC:**

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

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

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

### **Posología para tumores del estroma gastrointestinal (GIST):**

La dosis recomendada para pacientes adultos 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 u 800 mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis.

### **Duración del tratamiento:**

Según información disponible, en los ensayos clínicos en pacientes con GIST, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración del tratamiento era de 7 meses de mediana (7 días a 13 meses). No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

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

### **Ajuste de dosis para las 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, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con Imatinib puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### **Reacciones adversas hematológicas:**

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

**Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:**

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</li> </ol>
LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</li> <li>3. Si recurre la situación de RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 300 mg.</li> </ol>
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m <sup>2</sup> )	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).</li> <li>3. Si recurre la situación de RAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	(a) RAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg.</li> <li>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg.</li> <li>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.</li> </ol>
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m <sup>2</sup> )	(a) RAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l,</li> </ol>

		entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Imatinib hasta RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinib 600 mg. 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

<sup>(a)</sup> que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

### **Poblaciones especiales:**

#### **Población pediátrica:**

No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad.

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

#### **Insuficiencia hepática:**

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

#### ***Clasificación de la función hepática:***

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

LSNI = límite superior normal institucional

AST = aspartato aminotransferasa

#### **Insuficiencia renal:**

Los pacientes con alteración renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis puede reducirse en caso de que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

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

## **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

## **ADVERTENCIAS:**

### **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 de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

### **Hepatotoxicidad:**

El metabolismo de Imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) 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.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo y necrosis hepáticos 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.

### **Retención de líquidos:**

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 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 publicados, 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.

### **Pacientes con enfermedad cardíaca:**

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con Imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de 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. Si alguno no es normal, 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 gastrointestinal:**

En un estudio publicado en pacientes con GIST no reseccable 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.

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

### **Síndrome de lisis tumoral:**

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

### **Reactivación del virus de la hepatitis B:**

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

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

### **Fototoxicidad:**

Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con Imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y protector solar con factor de protección alto (SPF, por sus siglas en inglés).

### **Microangiopatía trombótica:**

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se asocian a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo los informes de casos individuales de Imatinib. Si en un paciente en tratamiento con Imatinib aparecen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados a MAT, se debe interrumpir el tratamiento y hacer una evaluación exhaustiva de MAT, incluyendo la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 se elevan cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con Imatinib.

### **Población pediátrica:**

Se han recogido casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con Imatinib. En un estudio observacional de LMC en población pediátrica, se notificó una disminución estadísticamente significativa (pero de poca relevancia clínica) en las puntuaciones medias de la desviación estándar de altura después de 12 y 24 meses de tratamiento en dos pequeños subgrupos, independientes del estado de pubertad o del género. Se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con Imatinib.

### **PRECAUCIONES:**

### **Pruebas 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 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.

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

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.

El tratamiento a largo plazo con Imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con Imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar.

### **Interacciones:**

#### **Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:**

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. Inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. 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 (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. 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 AUC 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, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). 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 en vez de derivados cumarínicos como warfarina, debido al riesgo aumentado conocido de hemorragia en combinación con el uso de Imatinib (p.ej. hemorragia).

De acuerdo con la bibliografía publicada, Imatinib puede inhibir la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6, sin embargo, no parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando Imatinib se administra en conjunto con sustratos de CYP2D6. De todos modos, se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico, como el metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

*In vitro*, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor  $K_i$  de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de Imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de Imatinib y paracetamol. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use dosis altas de Imatinib y paracetamol de forma concomitante.

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.

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 están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de Imatinib, p.ej. hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de Imatinib en combinación requiere una precaución especial.

### **Fertilidad:**

Según bibliografía disponible, en estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas macho y hembra, aunque sí se observaron efectos en los parámetros reproductivos. No se han realizado estudios en pacientes tratados con Imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deberán consultar con su médico.

### **Embarazo:**

Existen datos limitados sobre la utilización de Imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase pos-comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado Imatinib. Sin embargo, los estudios disponibles realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el riesgo para el feto.

No debe utilizarse Imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

### **Mujeres en edad fértil:**

Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Imatinib y hasta 15 días después de interrumpir el tratamiento.

### **Lactancia:**

En base a la limitada información que existe sobre la distribución de Imatinib en la leche humana, se espera que la exposición total del lactante sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de Imatinib por parte del lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con Imatinib ni hasta 15 días después de interrumpirlo.

### **Empleo en pediatría:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Imatinib en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad. Tampoco en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC.

Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica, consultar la sección de POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### **Empleo en ancianos:**

No se ha estudiado la farmacocinética de Imatinib específicamente en personas de edad avanzada. Para obtener mayor información sobre el uso en pacientes de edad avanzada, consultar la sección de POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### **Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:**

#### **Insuficiencia hepática:**

Para obtener información sobre el uso en casos de insuficiencia hepática, consultar la sección de POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

#### **Insuficiencia renal:**

Para obtener información sobre el uso en casos de insuficiencia renal, consultar la sección de POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:**

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

### **REACCIONES ADVERSAS:**

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

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

### **Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la siguiente tabla:**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Herpes Zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras	Infección fúngica
Frecuencia no conocida	Reactivación del virus de la hepatitis B*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
Frecuencia no conocida	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raras	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
<b>Trastornos del metabolito y la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
Raras	Confusión

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea <sup>2</sup>
Frecuentes	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
Poco frecuentes	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
Raras	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Frecuencia no conocida	Edema cerebral*
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiloedema
Frecuencia no conocida	Hemorragia vítrea*
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Poco frecuentes:	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva <sup>3</sup> , edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Frecuencia no conocida	Pericarditis*, taponamiento cardíaco*
<b>Trastornos vasculares<sup>4</sup></b>	
Frecuentes	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Frecuencia no conocida	Trombosis/embolismo*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes	Derrame pleural <sup>5</sup> , dolor faringolaríngeo, faringitis
Raras	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria aguda <sup>11,*</sup> , enfermedad pulmonar intersticial*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal <sup>6</sup>
Frecuentes	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis

Poco frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal <sup>7</sup> , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raras	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
Frecuencia no conocida	Obstrucción iliaca/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras	Insuficiencia hepática <sup>8</sup> , necrosis hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
Frecuentes	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moretones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, paniculitis <sup>12</sup>
Raras	Dermatosis neutrofilica 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), pénfigo*
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrólisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia <sup>9</sup> , artralgia, dolor óseo <sup>10</sup>
Frecuentes	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes	Rigidez de articulaciones y músculos, osteonecrosis*
Raras	Debilidad muscular, artritis, rabdomiólisis/miopatía
Frecuencia no conocida	Retraso en el crecimiento en niños*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal crónica

<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raras	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes	Dolor en el pecho, malestar
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Aumento de peso
Frecuentes	Pérdida de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinofosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras	Aumento de amilasa sérica

(\*) Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia poscomercialización con Imatinib. Esto incluye tanto notificaciones espontáneas como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha disponibles, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Imatinib.

- 1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
- 2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- 5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.
- 6+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 Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con Imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.
- 10 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- 11 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.
- 12 Incluido eritema nodoso.

### **Anormalidades en las pruebas de laboratorio:**

## **Hematología:**

De acuerdo a información disponible, en todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas  $\geq 750$  mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias ( $RAN < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenias (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) de grado 3 o 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59–64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia ( $RAN < 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

Según la bibliografía disponible, en el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o 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**

De acuerdo a información disponible, 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 un estudio disponible de pacientes con GIST, se observó un 6,8% de aumento de ALT (alanina aminotransferasa) de grado 3 o 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 o 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

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

## **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:**

### **Reactivación de la hepatitis B:**

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que han dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. 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:**

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

**o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**

**o Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

### **Acontecimientos notificados a diferentes intervalos de dosis:**

Se han notificado casos aislados de sobredosis con Imatinib de forma espontánea y en publicaciones. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado».

### **Acontecimientos notificados para la 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.

### **Acontecimientos notificados para la 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.

### **PRESENTACIÓN:**



Timab® 100 (Imatinib): Envases conteniendo: 12, 24, 30, 48, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos de 100 mg. También en envases conteniendo 120, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 100 mg, para uso hospitalario exclusivo

Timab 400 (Imatinib): Envases conteniendo 12, 24, 30, 48, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos de 400 mg. También en envases conteniendo 120, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 400 mg, para uso hospitalario exclusivo.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

A temperatura ambiente, hasta: 30° C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 53.657

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A., Lynch N°3.461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Fecha de la Última Revisión:** octubre, 2022.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-121925956- LKM - Prospectos - Certificado N53.657

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.08.07 14:44:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.08.07 14:44:23 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Timab® 100 - Timab® 400**

**Imatinib 100 mg - 400 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

**Venta bajo receta archivada**

**Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).**

**Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.**

**Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.**

**Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.**

### **FÓRMULA CUALITATIVA:**

**Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:**

Imatinib (como mesilato) 100 mg; Dióxido de silicio coloidal; Celulosa microcristalina pH 101; Celulosa microcristalina pH 102; Croscarmelosa sódica; Crospovidona XL 10; Laurilsulfato de sodio; Estearato de magnesio; Opadry blanco HP II 85F28751; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

**Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:**

Imatinib (como mesilato) 400 mg; Dióxido de silicio coloidal; Celulosa microcristalina pH 101; Celulosa microcristalina pH 102; Croscarmelosa sódica; Crospovidona XL 10;

Laurilsulfato de sodio; Estearato de magnesio; Opadry blanco HP II 85F28751; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

## 1) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Timab® (Imatinib) es un medicamento que contiene un principio activo denominado Imatinib. Este medicamento actúa inhibiendo el crecimiento de las células anormales en las enfermedades que se describen a continuación. Éstas incluyen algunos tipos de cáncer.

### Timab® (Imatinib) es un tratamiento para adultos y niños para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC):** La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en la que unas células blancas anormales (llamadas células mieloides) empiezan a crecer sin control.
- **Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph-positivo):** La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en que unas células blancas anormales (llamadas linfoblastos) empiezan a crecer sin control. Timab® (Imatinib) inhibe el crecimiento de estas células.

### Timab® (Imatinib) también es un tratamiento para adultos para:

- **Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP):** Estos son un grupo de enfermedades de la sangre en que algunas células de la sangre empiezan a crecer sin control. Timab® (Imatinib) inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.
- **Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC):** Estas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Timab® (Imatinib) inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.
- **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST):** GIST es un cáncer del estómago e intestino. Se origina por un crecimiento celular incontrolado de los tejidos de soporte de estos órganos.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP):** El DFSP es un cáncer del tejido que está debajo de la piel en que algunas células empiezan a crecer sin control. Timab® (Imatinib) inhibe el crecimiento de estas células.

En el resto de este prospecto se utilizan estas abreviaturas al referirse a estas enfermedades.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Timab® (Imatinib) o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

## **2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR TIMAB® (IMATINIB) Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

Sólo le recetará Timab® (Imatinib) un médico con experiencia en medicamentos para tratar el cáncer de células sanguíneas o los tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

### **¿Quiénes no deben tomar Timab® (Imatinib)?**

No tome Timab® (Imatinib) si es alérgico al Imatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si este caso le aplica a usted, informe a su médico y no tome Timab® (Imatinib). Si usted cree que puede ser alérgico pero no está seguro, pida consejo a su médico.

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Timab® (Imatinib)?**

*Antes de tomar Timab® (Imatinib), dígame a su médico si usted:*

- Tiene o ha tenido problemas de hígado, riñón o corazón.
- Está tomando un medicamento que contiene levotiroxina porque le han extirpado la glándula tiroides.
- Alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que Timab® (Imatinib) podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- Tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Tiene otro problema de salud.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando.

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Timab® (Imatinib).

Es posible que aumente su sensibilidad al sol mientras esté tomando Timab® (Imatinib). Es importante que cubra las zonas de la piel que estén expuestas al sol y utilice protector solar de protección alta. Estas precauciones también aplican a los niños.

**Durante el tratamiento con Timab® (Imatinib), informe inmediatamente a su médico** si aumenta de peso muy rápidamente. Timab® (Imatinib) puede causar retención de agua en el cuerpo (retención de líquidos grave).

Además, si mientras esté tomando Timab® (Imatinib) le llegaran a aparecer moretones, sangrados, fiebre, fatiga y confusión, por favor contacte a su médico. Esto podría ser una señal de daño de los vasos sanguíneos llamada microangiopatía trombótica (MAT).

Mientras esté tomando Timab® (Imatinib), su médico le controlará regularmente si el medicamento está actuando. También se le realizarán análisis de sangre y será pesado regularmente.

### **Niños y adolescentes:**

Timab® (Imatinib) es también un tratamiento para niños con LMC. No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad. La experiencia en niños con LLA Ph-positivo es limitada y la experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC es muy limitada.

Algunos niños y adolescentes que toman Timab® (Imatinib) pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico controlará el crecimiento en visitas periódicas.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad:**

- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No está recomendado el uso de Timab® (Imatinib) durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, ya que puede causar daño a su bebé. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Timab® (Imatinib) durante el embarazo.
- Se recomienda a las mujeres que pudiesen quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 15 días después de haber finalizado el tratamiento.
- No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Timab® (Imatinib) ni durante los siguientes 15 días tras la finalización del tratamiento, puede hacer daño a su bebé.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando Timab® (Imatinib) deberán consultarlo con su médico.

### **¿Puedo tomar Timab® (Imatinib) con otros medicamentos?**

***Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:***

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre (como el paracetamol)
- Suplementos a base de hierbas (por ejemplo, la Hierba de San Juan)

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Timab® (Imatinib) cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Timab® (Imatinib), conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Timab® (Imatinib) sea menos efectivo. Timab® (Imatinib) puede producir el mismo efecto a otros medicamentos.

Informe a su médico si está utilizando medicamentos que previenen la formación de coágulos en la sangre.

### **3) ¿CÓMO DEBO TOMAR TIMAB® (IMATINIB)?**

La vía de administración de este producto es oral.

Tome Timab® (Imatinib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y duración. No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Timab® (Imatinib) sin consultar primero con su médico.

Si no puede tomar el medicamento como se lo ha recetado su médico, contáctelo inmediatamente.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Timab® (Imatinib).

Si su hijo toma Timab® (Imatinib), el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Tome Timab® (Imatinib) con un gran vaso de agua y acompañado de alimentos. Esto ayudará a protegerle de problemas en su estómago al tomar Timab® (Imatinib).

### **¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?**

Si toma más de la dosis recetada de Timab® (Imatinib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

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

**o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**

**o Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

### **¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?**

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya casi es el momento de la próxima dosis, no tome la que se olvidó, continúe entonces con la pauta normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.**

### **4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER TIMAB® (IMATINIB)?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos son normalmente de leves a moderados.

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes:**

***Muy frecuentes*** (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes) o ***frecuentes*** (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Rápido aumento de peso. Timab® (Imatinib) puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención grave de líquidos).
- Signos de infección tales como fiebre, escalofríos severos, dolor de garganta o úlceras en la boca. Timab® (Imatinib) puede reducir el número de células blancas de la sangre, por lo tanto, puede sufrir infecciones más fácilmente.
- Sangrado o aparición de moretones de forma inesperada (cuando no ha sufrido ninguna herida)

***Poco frecuentes*** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) o ***raros*** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular (signos de problemas en el corazón).
- Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).
- Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).
- Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).
- Erupción, enrojecimiento de la piel, con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).
- Dolor abdominal grave, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).



- Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).
- Náuseas, con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).
- Dolor de cabeza grave, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de conciencia (signos de problemas en el sistema nervioso como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).
- Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor en los ojos o trastornos en la visión, sangrado en los ojos.
- Dolor en los huesos o articulaciones (signos de osteonecrosis).
- Ampollas en la piel o en membranas mucosas (signos de pénfigo).
- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades de audición.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardíaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moretones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-marronoso, dolor o debilidad en los músculos (signos de problemas musculares).
- Dolor en la pelvis, algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en los ovarios o el útero).
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p.ej. niveles elevados de potasio, ácido úrico y calcio y bajos niveles de fósforo en la sangre).
- Coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).

***Frecuencia no conocida*** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Combinación de una erupción extensa generalizada, sensación de malestar, fiebre, niveles elevados de ciertas células sanguíneas o piel u ojos de color amarillo (signos de ictericia) con dificultad para respirar, dolor/molestias de pecho, producción de orina disminuida de forma intensa y sensación de sed, etc. (signos de una reacción alérgica relacionada con el tratamiento).
- Insuficiencia renal crónica.

- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Si sufre alguna de las alteraciones anteriores, **informe a su médico inmediatamente.**

**Otros efectos adversos pueden incluir:**

***Muy frecuentes*** (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza o sensación de cansancio
- Náuseas, vómitos, diarrea o indigestión.
- Erupción.
- Calambres musculares o dolor en las articulaciones, músculos o huesos, durante el tratamiento con Timab® (Imatinib) o al interrumpir el tratamiento.
- Inflamaciones tales como tobillos u ojos hinchados.
- Aumento de peso.

***Frecuentes*** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Anorexia, disminución de peso o alteración del sentido del gusto.
- Sensación de cansancio o debilidad.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Lagrimeo de los ojos con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o visión borrosa.
- Sangrado de la nariz.
- Dolor o hinchazón en el abdomen, flatulencia, ardor de estómago o estreñimiento.
- Picor.
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Adormecimiento de las manos o los pies.
- Úlceras en la boca.
- Dolor en las articulaciones con hinchazón.
- Boca seca, sequedad de la piel o sequedad de los ojos.
- Disminución o aumento de la sensibilidad de la piel.
- Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.

***Poco frecuentes*** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Bultos rojos dolorosos en la piel, dolor en la piel, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso debajo de la piel).

- Tos, secreción o taponamiento en la nariz, sensación de pesadez o dolor al presionar el área de los ojos o a los lados de la nariz, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, con o sin dolor de cabeza (signos de infección del tracto respiratorio superior).
- Dolor de cabeza intenso, como un dolor punzante o una sensación pulsante, generalmente en un lado de la cabeza y, a menudo, acompañado por náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz o al sonido (signos de migraña).
- Síntomas gripales (influenza).
- Dolor o sensación de ardor al orinar, fiebre, dolor en la ingle o en la pelvis, orina turbia o de color rojo parduzco (signos de infección del tracto urinario).
- Dolor e hinchazón de las articulaciones (signos de artralgia).
- Una sensación constante de tristeza y de pérdida de interés, que interrumpe poder llevar una vida normal (signos de depresión).
- Una sensación de aprensión y preocupación junto con síntomas físicos como palpitaciones, sudoración, temblores, sequedad de boca (signos de ansiedad).
- Adormecimiento/somnolencia/sueño excesivo.
- Temblores o movimientos involuntarios (temblor).
- Daños en la memoria.
- Necesidad de no parar de mover las piernas (síndrome de las piernas inquietas).
- Escuchar ruidos (p. ej. timbres, zumbidos) en los oídos que no provienen del exterior (tinnitus).
- Presión arterial alta (hipertensión).
- Eructos o gases.
- Inflamación de los labios.
- Dificultad para tragar.
- Aumento de la sudoración.
- Decoloración de la piel.
- Uñas quebradizas.
- Granos rojizos o espinillas alrededor de la raíz del cabello, posiblemente con dolor, picor o sensación de ardor (signos de inflamación de los folículos pilosos, también llamada foliculitis).
- Erupción cutánea con descamación o pelado de la piel (dermatitis exfoliativa).
- Crecimiento del pecho (puede ocurrir en hombres o mujeres).
- Dolor sordo y/o sensación de pesadez en los testículos o bajo vientre, dolor al orinar, al tener relaciones sexuales o al eyacular, sangre en la orina (signos de edema de los testículos).
- Incapacidad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).
- Períodos menstruales intensos o irregulares.
- Dificultad para lograr/mantener la excitación sexual.
- Disminución del deseo sexual.
- Dolor en los pezones.
- Sensación general de malestar (malestar general).

- Infecciones virales como herpes labial.
- Dolor en la parte inferior de la espalda como resultado de un trastorno renal.
- Mayor frecuencia de orinar.
- Aumento del apetito.
- Dolor o sensación de ardor en la parte superior del abdomen y/o en el pecho (ardor de estómago), náuseas, vómitos, reflujo ácido, sensación de plenitud e hinchazón, heces de color negro (signos de úlcera de estómago).
- Rigidez en las articulaciones o músculos.
- Resultados anormales de pruebas de laboratorio.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Confusión.
- Decoloración de las uñas

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Enrojecimiento y/o hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que puede ir acompañado por sensación de hormigueo y dolor abrasante.
- Lesiones en la piel dolorosas y/o con ampollas
- Retraso en el crecimiento de niños y adolescentes.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico**.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

## 5) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR TIMAB® (IMATINIB)?

A temperatura ambiente, hasta: 30° C.

Ud. puede tomar Timab® (Imatinib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Timab® (Imatinib) luego de la fecha de vencimiento.

## 6) INFORMACIÓN ADICIONAL

**Conducción y uso de máquinas:**

Puede sufrir mareos o somnolencia o visión borrosa mientras está tomando este medicamento. Si los sufre, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

## 7) LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información más importante de Timab® (Imatinib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

### Presentaciones:

Timab® 100 (Imatinib): Envases conteniendo: 12, 24, 30, 48, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos de 100 mg. También en envases conteniendo 120, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 100 mg, para uso hospitalario exclusivo

Timab 400 (Imatinib): Envases conteniendo 12, 24, 30, 48, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos de 400 mg. También en envases conteniendo 120, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 400 mg, para uso hospitalario exclusivo.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.**

**Certificado N°: 53.657**

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A., Lynch N°3.461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Fecha de la Última Revisión:** octubre, 2022.

Página 11 de 11

IF-2022-123103961-APN-DGA#ANMAT  
  
Farm. Cinthia N. Papicchio  
Co-Directora Técnica - MN 15.976  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Página 34 de 34



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-121925956- LKM - Inf pacientes - Certificado N53.657

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.08.07 14:44:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.08.07 14:44:32 -03:00