



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 0

BUENOS AIRES, 28 JUL 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016207-09-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

S,



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 0

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 0

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IMATINIB GP PHARM y nombre/s genérico/s IMATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por GP PHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

S,
ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN Nº **5 2 4 0**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016207-09-2

DISPOSICIÓN Nº: **5 2 4 0**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 2 4 0**

Nombre comercial: IMATINIB GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: IMATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43 AVELLANEDA,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

S,

Nombre Comercial: IMATINIB GP PHARM 100.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON:- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO, EN FASE CRÓNICA, DESPUÉS DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN- ALFA, EN CRISIS BLÁSTICA O EN FASE ACCELERADA.- TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS,



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

5 2 4 0

NO RESECABLES Y/O METASTÁSICOS KIT (cd117) POSTIVOS, EN PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 119,5 mg de IMATINIB MESILATO (Equivalente a 100 mg de IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 119,5 mg (Equivalente a 100 mg de IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,30 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 9,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,30 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,79 mg, CROSPVIDONA 10,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 136,9 mg, OPADRY II 85F 7,11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

S.



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

5 2 4 0

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB GP PHARM 400.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON:- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO, EN FASE CRÓNICA, DESPUÉS DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN- ALFA, EN CRISIS BLÁSTICA O EN FASE ACELERADA.- TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES Y/O METASTÁSICOS KIT (cd117) POSTIVOS, EN PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 478 mg de IMATINIB MESILATO (Equivalente a 400 mg de IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 478 mg (Equivalente a 400 mg de IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9,20 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 36,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 40,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 17,20 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,39 mg, OXIDO DE HIERRO

5



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

AMARILLO 3,17 mg, CROSPROVIDONA 40,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA
PH 200 547,60 mg, OPADRY II 85F 28,44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000
comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500
Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario
exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C; PRESERVAR DE LA
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 2 4 0**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5 2 4 0**


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016207-09-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5240**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por GP PHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMATINIB GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: IMATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB GP PHARM 100.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON:- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO, EN FASE CRÓNICA, DESPUÉS DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN- ALFA, EN CRISIS BLÁSTICA O EN FASE ACELERADA.- TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES Y/O METASTÁSICOS KIT (cd117) POSTIVOS, EN PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 119,5 mg de IMATINIB MESILATO (Equivalente a 100 mg de IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 119,5 mg (Equivalente a 100 mg de IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,30 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 9,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,30 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,79 mg, CROSPOLIDONA 10,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 136,9 mg, OPADRY II 85F 7,11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB GP PHARM 400.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON:- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO, EN FASE CRÓNICA, DESPUÉS DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN- ALFA, EN CRISIS BLÁSTICA O EN FASE ACELERADA.- TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES Y/O METASTÁSICOS KIT (cd117) POSTIVOS, EN PACIENTES ADULTOS.

5,



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

Concentración/es: 478 mg de IMATINIB MESILATO (Equivalente a 400 mg de IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 478 mg (Equivalente a 400 mg de IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9,20 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 36,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 40,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 17,20 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,39 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 3,17 mg, CROSPVIDONA 40,00 mg, CELÚLOSA MICROCRISTALINA PH 200 547,60 mg, OPADRY II 85F 28,44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

S,
Presentación: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

↪



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado N° **56375**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **28 JUL 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5240**




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

524

**PROYECTO DE ESTUCHE:**

IMATINIB GP PHARM 100
IMATINIB 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:Cada Comprimido de **IMATINIB 100 mg** contiene:

Imatinib (como imatinib Mesilato 119,50 mg)	100,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,30 mg
Celulosa microcristalina PH 200	136,90 mg
Croscarmelosa sodica	10,00mg
Crospovidona	10,00 mg
Laurilsulfato de sodio	9,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Opadry II 85F	7,11 mg
Oxido de Hierro amarillo	0,79 mg
Oxido de hierro rojo	0,10 mg

Contenido: 10 Comprimidos Recubiertos**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30 °C. Proteger de la humedad.

Clasificación ATC: L01XX28

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**CERTIFICADO N°.....****LABORATORIOS GP PHARM SA****Iraia 1575 C1164ACI CABA****Dirección Técnica:** Fuentes, Esteban Pablo - MN N° : 14108


Elaborado en: "LAPRIDA 43 - B1870CNA -AVELLANEDA - Buenos Aires"

Lote:.....


Vencimiento:.....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 30, 60, 90, 120, 180 Comprimidos Recubiertos y 250, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos para uso hospitalario exclusivamente.


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108

5


 GP PHARM SA
 Mariam Maria del Carmen
 Apodaca
 DNI 92164729

524

**PROYECTO DE ESTUCHE:**

IMATINIB GP PHARM 400
IMATINIB 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido de IMATINIB 400 mg contiene:

Imatinib (como imatinib Mesilato 478,00 mg)	400,00mg
Dióxido de silicio coloidal	17,20 mg
Celulosa microcristalina PH 200	547,60 mg
Croscarmelosa sodica	40,00mg
Crospovidona	40,00 mg
Laurilsulfato de sodio	36,00 mg
Estearato de magnesio	9,20 mg
Opadry II 85F	28,44 mg
Oxido de Hierro amarillo	3,17 mg
Oxido de hierro rojo	0,39 mg

Contenido: 10 Comprimidos Recubiertos**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30 °C. Proteger de la humedad.

Clasificación ATC: L01XX28

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°.....

LABORATORIOS GP PHARM SA
Irala 1575 C1164ACI CABA
Dirección Técnica: Fuentes, Esteban Pablo - MN N° : 14108


Elaborado en: "LAPRIDA 43 - B1870CNA -AVELLANEDA - Buenos Aires"

Lote:.....

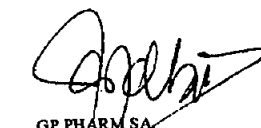
Vencimiento:.....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 30, 60, 90, 120, 180 Comprimidos Recubiertos y 250, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos para uso hospitalario exclusivamente.


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108

6


 GP PHARM SA
 Mariam Maria del Carmen
 Appoderada
 DNI 92164729

5240



PROYECTO DE PROSPECTO
IMATINIB GP PHARM 100
IMATINIB GP PHARM 400
IMATINIB 100 y 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada Comprimido de IMATINIB 100 mg contiene:

Imatinib (como imatinib Mesilato 119,50 mg)	100,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,30 mg
Celulosa microcristalina PH 200	136,90 mg
Croscarmelosa sodica	10,00mg
Crospovidona	10,00 mg
Laurilsulfato de sodio	9,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Opadry II 85F	7,11 mg
Oxido de Hierro amarillo	0,79 mg
Oxido de hierro rojo	0,10 mg

Cada comprimido de IMATINIB 400 mg contiene:

Imatinib (como imatinib Mesilato 478,00 mg)	400,00mg
Dióxido de silicio coloidal	17,20 mg
Celulosa microcristalina PH 200	547,60 mg
Croscarmelosa sodica	40,00mg
Crospovidona	40,00 mg
Laurilsulfato de sodio	36,00 mg
Estearato de magnesio	9,20 mg
Opadry II 85F	28,44 mg
Oxido de Hierro amarillo	3,17 mg
Oxido de hierro rojo	0,39 mg

GP PHARM SA.
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director tecnico
MN 14108

GP PHARM SA
Mariana María del Carmen
Agüero
DNI 92164729

5240



Clasificación ATC: L01XX28

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplasico

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los Comprimidos Recubiertos de IMATINIB GP Pharm están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con:

-Leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia en fase crónica después del fracaso del tratamiento con interferón-alfa, en crisis blástica o en fase acelerada.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y / o metastásicos Kit (CD117) positivos en pacientes adultos

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas


Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína tirosina quinasa

El IMATINIB es un inhibidor de proteína tirosina quinasa que en potencia inhibe a la tirosina quinasa Bcr-Abl *in vitro*, en el ámbito celular, e *in vivo*. El compuesto inhibe de manera selectiva la proliferación, e induce apoptosis en líneas celulares positivas para Bcr-Abl, así como en células leucémicas frescas de pacientes con LMC positiva para cromosoma Philadelphia y leucemia linfoblástica aguda (LLA). *In vivo*, el compuesto muestra actividad antitumoral como un medicamento único en modelos en animales al utilizar células tumorales positivas para Bcr-Abl.


In vitro IMATINIB inhibe la proliferación e induce apoptosis en los tumores del estroma gastrointestinal, los cuales expresan una mutación del c-kit. El KIT es una glicoproteína de membrana con actividad de tirosina quinasa, y es el receptor del factor de células madre o stem cell factor (SCF) y forma parte de la familia de receptores de tirosina quinasa tipo III, estrechamente relacionado con PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) El IMATINIB es un inhibidor de la tirosina quinasa, por ende inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y SCF.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de IMATINIB se ha valorado en un límite de dosificación de 25 a 1 000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron el día 1 y el día 7 o el día 28, para entonces, las concentraciones plasmáticas habían alcanzado estado estable.


GP PHARM SA
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108

9


GP PHARM SA
Mariani Maria del Carmen
Apoderada
DNI 92164729



Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para la formulación en comprimido recubierto es de 98%. Hubo variabilidad alta de las cifras de ABC de IMATINIB plasmático entre los pacientes después de una dosis por vía oral. Cuando se administró con una comida con alto contenido de grasa, el índice de absorción de IMATINIB mostró reducción mínima (disminución del 11% de la C_{max} , y prolongación del t_{max} de 1.5 horas), con una reducción pequeña del ABC (7.4%) en comparación con condiciones de ayuno.

Distribución

A concentraciones importantes de IMATINIB, la unión a proteínas plasmáticas fue de alrededor de 95% con base en experimentos *in vitro*, en su mayor parte a albúmina y glucoproteína alfa-ácida, con poca unión a lipoproteína.


Metabolismo


El principal metabolito circulante en seres humanos es el derivado piperazina N-desmetilado, que muestra potencia similar *in vitro* a la del compuesto original. Se encontró que el ABC plasmática para este metabolito es de sólo 16% del ABC para el IMATINIB.

El IMATINIB y el metabolito N-desmetil juntos explicaron alrededor de 65% de la radiactividad circulante (ABC(0 a 48 horas)). El resto de la radiactividad circulante dependió de varios metabolitos menores.

Los resultados *in vitro* mostraron que la CYP3A4 fue la principal enzima del P450 de seres humanos que cataliza la biotransformación de IMATINIB. De un panel de medicaciones posibles (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacin, penicilina V), sólo la eritromicina (CI_{50} 50 μ M) y el fluconazol (CI_{50} 118 μ M) mostraron inhibición del metabolismo del IMATINIB que podría tener importancia clínica.

Se mostró *in vitro* que el IMATINIB es un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores de K_i en microsomas de hígado de seres humanos fueron de 27, 7.5 y 7.9 mmol/L, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de IMATINIB en pacientes son de 2 a 4 mmol/L; en consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo de medicamentos administrados mediado por CYP2D6 o por CYP3A4/5, o por ambas. El IMATINIB no interfirió con la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de inhibición competitiva de CYP2C8 ($K_i = 34.7 \mu$ M). Este valor de K_i es mucho más alto que las concentraciones plasmáticas esperadas de IMATINIB en los


 GP PHARM SA.
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA.
 Mariam Maria del Carmen
 Apoderada
 DNI 92164729

5 2 4 0



pacientes; en consecuencia, no se espera interacción en el momento de la administración de 5-fluorouracilo o paclitaxel e IMATINIB.

Eliminación

Con base en la recuperación de uno o varios compuestos después de una dosis de IMATINIB marcada con ^{14}C , alrededor de 81% de la dosis se recuperó en el transcurso de siete días en las heces (68% de la dosis) y la orina (13% de la dosis). El IMATINIB sin cambios explicó 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces); el resto fueron metabolitos.

Farmacocinética plasmática


Después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue de alrededor de 18 horas, lo que sugiere que la dosificación una vez al día es apropiada. El aumento del ABC media con dosis crecientes fue lineal y proporcional a la dosis dentro del límite de 25 a 1000 mg de IMATINIB después de la administración por vía oral. No hubo cambio de la cinética del IMATINIB con la dosificación repetida, y la acumulación fue de 1.5 a 2.5 veces a estado estable cuando se dosificó una vez al día.

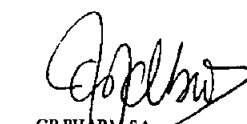
Farmacocinética de la población

Con base en el análisis farmacocinético en la población, la edad tuvo un pequeño efecto sobre el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes de >65 años de edad). No se cree que este cambio sea importante en clínica. El efecto del peso corporal sobre la depuración de IMATINIB es tal que para un paciente que pese 50 kg se espera que la depuración media sea de 8.5 L/hora, mientras que para un paciente que pese 100 kg, la depuración aumentará a 11.8 L/hora. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar ajuste de la dosis con base en el peso corporal en kilogramos. El género no influye sobre la cinética del IMATINIB.

Disfunción orgánica

El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan por vía renal en un porcentaje importante. Puede esperarse que la exposición a IMATINIB aumente si hay alteraciones de la función hepática. IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático. (Véanse las secciones Posología y forma de administración, y Precauciones)


GP PHARM SA.
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108


GP PHARM SA.
Mariani Maria del Carmen
Apoderada
DNI 92164729



CONTRAINDICACIONES

IMATINIB GP PHARM está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a su componente activo o a cualquiera de los excipientes.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El inicio del tratamiento debe quedar a cargo de un médico experimentado en la terapéutica de pacientes con LMC.

La dosis sugerida, debe administrarse por vía oral, una vez al día con una comida y un vaso grande de agua.

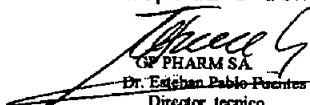
La dosificación recomendada de IMATINIB es de 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica. La LMC en fase crónica se define cuando se satisfacen todos los criterios que siguen: <15% de blastos en sangre y médula ósea, <20% de basófilos en sangre periférica, $>100 \times 10^9$ plaquetas/L. Para pacientes en fase acelerada, la dosificación recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día. La fase acelerada se define por la presencia de cualesquiera de los que siguen: >15% pero <30% de blastos en sangre o médula ósea, >30% de blastos más promielocitos en sangre o médula ósea (siempre y cuando haya <30% de blastos), >20% de basófilos en sangre periférica, $<100 \times 10^9$ plaquetas/L no relacionado con tratamiento.


La dosis recomendada de IMATINIB es de 600 mg/día para pacientes en crisis blástica. La crisis blástica se define como >30% de blastos en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular que no es hepatoesplenomegalia.

Para pacientes con GIST no resecable y / o metastásico la dosis recomendada es de 400mg/ día a 600 mg/día, pudiéndose incrementar a 800mg/día en caso de progresión al nivel de dosis inicial.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos publicados, el tratamiento con IMATINIB se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No investigaron el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa.

Pueden considerarse incrementos de la dosis desde 400 hasta 600 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica, o desde 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados como 400 mg dos veces al día) en pacientes con fase acelerada o crisis blástica, en ausencia de reacción farmacológica adversa grave y de neutropenia o trombocitopenia grave no relacionada con leucemia, en las


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Pozner
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA
 Mariani María del Carmen
 Apoderada
 DNI 92164729



circunstancias que siguen: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); fracaso para lograr una respuesta hematológica satisfactoria después de al menos tres meses de tratamiento; pérdida de una respuesta hematológica lograda con anterioridad. Los pacientes deben vigilarse de manera estrecha después de incrementar la dosis, dado el potencial de un aumento de la incidencia de fenómenos adversos a dosificaciones más altas.

Reacciones adversas no hematológicas

Si aparece una reacción adversa no hematológica grave con el uso de IMATINIB, el tratamiento debe suspenderse hasta que se haya resuelto el fenómeno. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse según sea apropiado, dependiendo de la gravedad inicial del fenómeno.

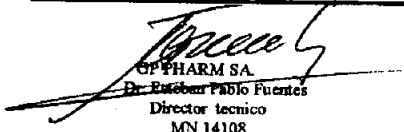
Si ocurren aumentos de la bilirrubina de >3 x límite normal superior institucional (LNSI) o de las transaminasas hepáticas de >5 x LNSI, IMATINIB debe suspenderse en tanto las concentraciones de bilirrubina no hayan vuelto a <1.5 x LNSI, y las transaminasas, a <2.5 x LNSI. El tratamiento con IMATINIB puede continuarse después a una dosis diaria reducida (esto es, 400 a 300 mg o 600 a 400 mg).

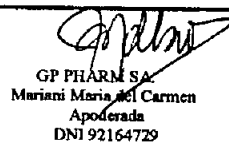
Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento en presencia de neutropenia y trombocitopenia graves, según se indica en el cuadro que aparece a continuación.

Ajustes de la dosis para neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 400 mg)	RAN <1.0 $\times 10^9/L$, y/o plaquetas <50 $\times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se suspende IMATINIB en tanto el RAN no sea de ≥ 1.5 $\times 10^9/L$, y las plaquetas de ≥ 75 $\times 10^9/L$. 2. Se reanuda el tratamiento con IMATINIB en dosis de 400 mg. 3. En caso de recurrencia de RAN <1.0 $\times 10^9/L$, y/o plaquetas <50 $\times 10^9/L$, se repite el paso 1 y se reanuda IMATINIB en dosis reducidas, de 300 mg.
LMC en fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial de 600 mg)	¹ RAN <0.5 $\times 10^9/L$, y/o plaquetas <10 $\times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se verifica si la citopenia se relaciona con leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea). 2. Si la citopenia no se relaciona con leucemia,


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA
 Mariami María del Carmen
 Apoderada
 DNI 92164729



		<p>se reduce la dosis de IMATINIB a 400 mg.</p> <p>3. Cuando la citopenia persiste dos semanas, se disminuye más la dosis a 300 mg.</p> <p>4. Si la citopenia persiste cuatro semanas, y no obstante no se relaciona con leucemia, se suspende IMATINIB en tanto el RAN no sea de $\geq 1 \times 10^9/L$ y las plaquetas no sean de $\geq 20 \times 10^9/L$; después se reanuda el tratamiento a 300 mg.</p>
--	--	--

RAN = recuento absoluto de neutrófilos


¹que ocurre después de al menos un mes de tratamiento


Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad ni la eficacia de IMATINIB en pacientes de menos de 18 años de edad. En la actualidad sólo se dispone de datos limitados que son insuficientes para recomendar el uso en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática: dado que no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función hepática, es imposible hacer una recomendación específica respecto a ajuste de la dosificación. Puesto que el IMATINIB se metaboliza principalmente en el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB aumente si hay alteraciones de la función del hígado, e IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal: no se publicaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función renal (se excluyó de los estudios a pacientes con concentración sérica de creatinina de más de dos veces el límite normal superior). El IMATINIB y sus metabolitos no se excretan de manera importante por los riñones. Dado que la depuración renal de IMATINIB es insignificante, no se espera una disminución de la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución cuando hay insuficiencia renal grave.

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes, vinculadas con la edad, en pacientes adultos, en estudios clínicos que incluyeron más de 20% de pacientes de 65 años de edad o más. En ancianos no se requiere una recomendación de dosis específica.


 GP PHARM SA.
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA.
 Mariani María del Carmen
 Apoderada
 DNI 92164729



REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en etapa avanzada de LMC pueden tener muchos padecimientos médicos desorientadores que dificultan la valoración de la causa de fenómenos adversos, debido a diversos síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión, y la administración de muchos medicamentos.

En estudios clínicos publicados, la interrupción de la administración del medicamento por fenómenos adversos relacionados con el mismo sólo se observó en 1% de los pacientes en fase crónica, en 2% de aquellos en fase acelerada, y en 5% de quienes presentaban crisis blástica.

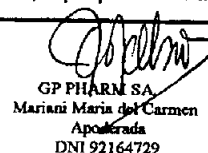
Los fenómenos adversos relacionados con medicamentos, informados con mayor frecuencia, fueron náuseas leves (56%), vómitos (33%), diarrea (24%), mialgia (11%) y calambres musculares (33%), así como exantemas (25%). Los edemas superficiales fueron un dato frecuente en todos los estudios y se describieron de manera primaria como edemas periorbitarios (30%) o de las extremidades inferiores (17%). Sin embargo, estos edemas rara vez fueron graves y pueden tratarse con diuréticos u otras medidas de sostén, o reducir la dosis de IMATINIB.

Los efectos adversos, como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con edema superficial o sin él, pueden describirse en conjunto como "retención de líquido". Estos fenómenos por lo general pueden tratarse al interrumpir IMATINIB o con diuréticos u otras medidas de cuidado de sostén apropiadas. Empero, algunos de estos fenómenos pueden ser serios o poner en peligro la vida y un paciente con crisis blástica falleció por una complicación del derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.

Las reacciones adversas informadas se informan más adelante, por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, ≤1/10), y poco frecuente (>1/1 000, ≤1/100)

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Poco frecuentes:	Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infección de la parte alta de las vías respiratorias
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Muy frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes:	Neutropenia febril, pancitopenia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
Frecuentes:	Anorexia
Poco frecuentes:	Deshidratación, hiperuricemia, hipopotasemia, hiperpotasemia,


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA
 Mariam María del Carmen
 Apollera
 DNI 92164729



	hiponatremia, aumento del apetito
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Poco frecuentes:	Depresión
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareos, alteraciones del gusto, parestesias, insomnio
Poco frecuentes:	Accidente cerebrovascular hemorrágico, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña
<u>Trastornos oculares</u>	
Frecuentes:	Conjuntivitis, aumento de la lagrimación
Poco frecuentes:	Iritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbitario
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	
Poco frecuentes:	Vértigo
<u>Trastornos del corazón</u>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia
<u>Trastornos vasculares</u>	
Poco frecuentes:	Hematoma, hipertensión, hipotensión, rubor, frialdad periférica
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</u>	
Frecuentes:	Derrame pleural, epistaxis
Poco frecuentes:	Disnea, tos
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia
Frecuentes:	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, boca seca
Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	
Poco frecuentes:	Ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirubinemia
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Muy frecuentes:	Edema periorbitario, dermatitis/eccema/exantema
Frecuentes:	Edema de la cara, edema de los párpados, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudores nocturnos
Poco frecuentes:	Petequias, aumento de la sudoración, urticaria, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema


 GP PHARM SA
 Dr. Esteban Pablo Fuentes
 Director técnico
 MN 14108


 GP PHARM SA
 Mariamaria del Carmen
 Apoderada
 DNI 92164729



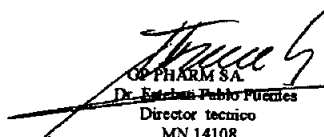
<u>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos</u>	
Muy frecuentes:	Espasmo y calambres musculares, dolor musculoesquelético, tumefacción de las articulaciones
Poco frecuentes:	Ciática
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal
<u>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</u>	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, agrandamiento de las mamas, edema escrotal
<u>Trastornos generales y padecimientos en el sitio de administración</u>	
Muy frecuentes:	Retención de líquido y edema
Frecuentes:	Pirexia, fatiga, debilidad, escalofríos
Poco frecuentes:	Malestar general, hemorragia
<u>Investigaciones</u>	
Frecuentes:	Aumento de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, disminución del peso

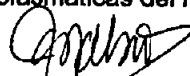
GIST: La mayoría de los pacientes tratados con IMATINIB experimentaron efectos adversos en algún momento. Lo que ha sido reportado más frecuentemente fueron: edemas, náuseas, diarrea, dolor abdominal, calambres, fatiga y prurito. El edema superficial fue manejado disminuyendo la ingesta de sal y/o diuréticos, o disminuyendo la dosis de IMATINIB. No se observan efectos adversos al tratar al paciente con 400 o 600mg de IMATINIB.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de IMATINIB. Hubo un aumento importante de la exposición a IMATINIB (la C_{max} media y la ABC de IMATINIB aumentaron 26% y 40%, respectivamente) en sujetos saludables cuando se administró con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Es necesario tener precaución cuando se administra IMATINIB con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Las sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo del IMATINIB y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo.


GP PHARM SA
Dr. Esteban Pablo Puentes
Director técnico
MN 14108


GP PHARM SA
Mariami Maria del Carmen
Apoderada
DNI 92164729



Las medicaciones que inducen a la CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a IMATINIB. No se han efectuado estudios específicos, pero un paciente que estaba recibiendo tratamiento crónico con fenitoína (un inductor de la CYP3A4) que recibió dosis diarias de IMATINIB de 350 mg, tuvo una ABC_{0-24} de alrededor de un quinto de la ABC_{0-24} típica de $20 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Esto probablemente refleja la inducción de CYP3A4 por la fenitoína. Por ende, se recomienda precaución.

El IMATINIB aumenta la C_{max} media y el ABC de la sinvastatina (sustrato de la CYP3A4) 2 y 3.5 veces, respectivamente, lo que indica una inhibición de la CYP3A4 por el IMATINIB. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra IMATINIB con sustratos de la CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (p. ej., ciclosporina o pimozida), y es necesario advertir a los pacientes que eviten el uso de medicamentos que se expenden sin receta, y prescriptas, que contienen paracetamol, o que lo restrinjan. IMATINIB puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridinas, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, esto es, estatinas, y otros).

Dado que la warfarina se metaboliza mediante la CYP2C9, los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o la estándar.

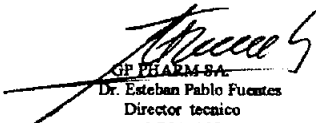
In vitro, IMATINIB inhibe la actividad de la isoenzima del citocromo P450, CYP2D6, a concentraciones similares a las que afectan la actividad de CYP3A4. Por ende, la exposición sistémica a sustratos de la CYP2D6 está aumentada, cuando se administra con IMATINIB. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda precaución.


Advertencias

Puede ocurrir daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Las mujeres deben ser informadas del daño potencial al feto.

-Han ocurrido edema y retención de líquidos severa.

-Puede aparecer citopenia, particularmente anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se debe considerar la reducción o la interrupción de la dosis y en algunos casos raros la discontinuación del tratamiento. Se deben realizar recuentos hemáticos completos semanalmente en el primer mes, bisemanales en el segundo mes, y periódicamente a posteriori.


GP PHARM S.A.
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108


GP PHARM S.A.
Mariani María del Carmen
Apoderada
DNI 92164729



-Se han informado paros cardíacos congestivos severos y disfunción ventricular izquierda, particularmente en pacientes con morbilidad y factores de riesgo. Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo deben ser supervisados y eventualmente tratados.

-Puede ocurrir hepatotoxicidad severa. Se debe determinar la funcionalidad hepática antes de la iniciación del tratamiento y mensualmente después de eso o según lo indicado clínicamente.

-Hemorragia de grado 3/4 se ha reportado en estudios clínicos en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica recientemente diagnosticada y con tumores gastrointestinales sólidos. Los sitios del tumor gastrointestinal del pueden ser la fuente del sangrado gastrointestinal.

-Se han reportado perforaciones gastrointestinales, algunas fatales.

-El shock cardiogénico y la disfunción de ventrículo izquierdo se ha asociado a la iniciación de Imatinib en pacientes con patologías asociadas a los altos niveles de eosinófilos (v.g. Síndrome Hipereosinofílico, Síndrome Mielodisplásico/Desorden Mieloproliferativo y Mastocitosis Sistémica Agresiva).

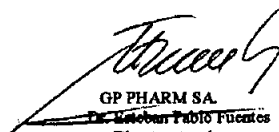
-Las reacciones dermatológicas bullares (e.g. eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson) se han reportado con el uso de Imatinib.

-Se deben considerar las toxicidades potenciales, específicamente de hígado, riñón y cardíaca, y la inmunosupresión en el uso a largo plazo.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con IMATINIB es necesario efectuar con regularidad hemogramas completos. El tratamiento con IMATINIB en pacientes que padecen LMC se ha relacionado con neutropenia o trombocitopenia. La aparición de estas citopenias, probablemente se relaciona con la etapa de la enfermedad que se está tratando, y se observaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. Se puede interrumpir el tratamiento con IMATINIB, o reducir la dosis, según se recomienda en (Posología y forma de administración).

En pacientes que están recibiendo IMATINIB es necesario vigilar con regularidad la función hepática (transaminasas, bilirubina, fosfatasa alcalina). IMATINIB y sus metabolitos se excretan por vía renal en un (13%). Se sabe que la depuración de creatinina disminuye con la edad y la edad no afectó de manera importante la cinética de IMATINIB.


GP PHARM SA.
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108


GP PHARM SA.
Mariami Mejía del Carmen
Apoderada
DNI 92164729



Anormalidades en pruebas de laboratorio

Las citopenias, en particular neutropenia y trombocitopenia, han sido un dato constante en todos los estudios; se sugiere que la frecuencia es mayor a dosis altas, ≥ 750 mg (estudio fase I). Sin embargo, la aparición de citopenias también dependió claramente de la etapa de la enfermedad; la frecuencia de neutropenias (RAN $< 1.0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$) grado 3 o 4 fue dos a tres veces más alta en LMC en crisis blástica y fase acelerada (58 a 62% y 42 a 58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con LMC en fase crónica (33% para neutropenia y 17% para trombocitopenia). En LMC en fase crónica se observaron neutropenia (RAN $< 0.5 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) grado 4 en 8% y $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios de neutropenia y de trombocitopenia por lo general varió de dos a tres semanas y de tres a cuatro semanas respectivamente. Estos fenómenos por lo general pueden tratarse con reducción de la dosis de IMATINIB o interrupción del tratamiento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

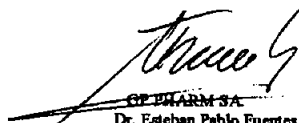
No se disponen de datos adecuados acerca del uso de IMATINIB en mujeres embarazadas. Aun así, estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción y se desconoce el riesgo potencial para el feto. IMATINIB no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, es necesario informar a la paciente el posible riesgo para el feto. Es necesario recomendar a las mujeres que tienen potencial de procreación que utilicen anticoncepción durante el tratamiento.


Lactancia

Se desconoce si el IMATINIB se excreta en la leche materna. En animales, el IMATINIB, o sus metabolitos, o ambos, se excretaron en la leche. Por ende, las mujeres que están tomando IMATINIB no deben amamantar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Si bien no se han recibido informes específicos, debe informarse a los pacientes que durante el tratamiento con IMATINIB, pueden experimentar efectos indeseables, como mareos o visión borrosa. Por consiguiente, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera con maquinarias.


GP PHARM S.A.
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108


GP PHARM S.A.
Mariam Mariá del Carmen
ApoDERADA
DNI 92164729

524



Sobredosificación

La experiencia con dosis de más de 800 mg es limitada. En caso de sobredosis, es necesario observar al paciente y proporcionarle tratamiento de sostén apropiado.

Un paciente con crisis blástica mieloide tomó de manera inadvertida 1200 mg de IMATINIB durante seis días y experimentó aumento de la creatinina sérica; ascitis y aumento de las concentraciones de transaminasa hepáticas, e incrementos de bilirrubina. El tratamiento se interrumpió de manera temporal y todas las anomalías se revirtieron por completo en el transcurso de una semana. El tratamiento se reanudó a una dosis de 400 mg, sin recurrencia de los problemas.

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/ 658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

Presentación: Envases con 10, 30, 60, 90, 120, 180 Comprimidos Recubiertos y 250, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos para uso hospitalario exclusivamente.

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30 °C. Proteger de la humedad.

Lote:.....

Vencimiento:.....

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°.....**

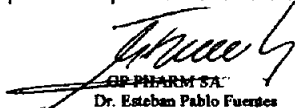
LABORATORIOS GP PHARM SA

Irala 1575 C1164ACI CABA

Dirección Técnica: Fuentes, Esteban Pablo - MN N°: 14108

Elaborado en: "LAPRIDA 43 - B1870CNA -AVELLANEDA - Buenos Aires"

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


GP PHARM SA
Dr. Esteban Pablo Fuentes
Director técnico
MN 14108

21


GP PHARM SA
Mariari María del Carmen
Apoderada
DNI 92164729