



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 2

BUENOS AIRES, 28 JUL 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004296-05-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA 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 autorizado para su consumo público en el mercado interno de SUIZA, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, 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).



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 2

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

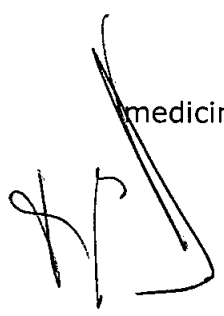
Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del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

U/ 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.





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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 2

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

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 DOSA 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 LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse 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.



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

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 2

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.

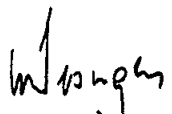
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar 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. Inscríbase 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:1-0047-0000-004296-05-8

DISPOSICIÓN Nº: **5 2 4 2**


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 2**

Nombre comercial: IMATINIB DOSA

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO 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.

Nombre Comercial: IMATINIB 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA (BCR -ABL) EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON - ALFA O EN FASE ACELERADA

5.



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

5 2 4 2

O CRISIS BLASTICA.

Concentración/es: 100 mg de IMATINIB (COMO MESILATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg, TALCO 12,5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26,25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,25 mg, CROSPROVIDONA 12,5 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6,25 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 75,5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC

Presentación: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.





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

5 2 4 2

Nombre Comercial: IMATINIB 400 DOSA.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA (BCR -ABL) EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON -ALFA O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA.

Concentración/es: 400 mg de IMATINIB(COMO MESILATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, TALCO 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, CROSPVIDONA 50 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 25 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 302 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC

Presentación: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

5



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

5 2 4 2

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 2 4 2**

M
2

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



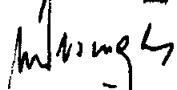
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5 2 4 2**


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-004296-05-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5242, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIO DOSA 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 DOSA

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO 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.

Nombre Comercial: IMATINIB 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01XX28.



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

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA (BCR -ABL) EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON - ALFA O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA.

Concentración/es: 100 mg de IMATINIB (COMO MESILATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg, TALCO 12,5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26,25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,25 mg, CROSPOLIDONA 12,5 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6,25 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 75,5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC

Presentación: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

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



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

LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB 400 DOSA.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA (BCR -ABL) EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON -ALFA O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA.

Concentración/es: 400 mg de IMATINIB(COMO MESILATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, TALCO 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, CROSPVIDONA 50 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 25 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 302 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC



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

Presentación: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 12, 24, 48, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **56377**,
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°: **5242**


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

5 2 4 2



PROYECTO DE ROTULO

IMATINIB 100 DOSA
IMATINIB (Como Mesilato) 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote:.....

Vencimiento:.....

Formula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Imatinib 100 Dosa contiene:

Imatinib (Como Mesilato) 100mg

Excipientes: Manitol DC 75,5mg; Crospovidina 12,5mg; Celulosa Microcristalina
26,25mg; Talco 12,5mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,25mg; Estearato de
Magnésio 2,5mg; Opadry 6,25mg


PRESENTACION: 12 Comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas menores de 30 °C

Laboratorio DOSA S.A.


Mica Cecilia Terzo
Farmacéutica (A.N.) 18.163
Directora Técnica

5 2 4 2



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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° En trámite

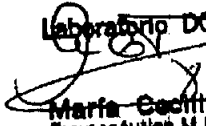
Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Nota: igual texto para las presentaciones de 24,48 y 60 comprimidos recubiertos., 500 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



5 2 4 2

PROYECTO DE ROTULO

IMATINIB 400 DOSA
IMATINIB (Como Mesilato) 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote:.....

Vencimiento:.....

Formula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Imatinib 400 Dosa contiene

Imatinib (Como Mesilato) 400mg

Excipientes: Manitol DC 302,0mg; Crospovidina 50,0mg; Celulosa
Microcristalina 105,0mg; Talco 50,0mg; Dióxido de Silicio Coloidal 5,0mg;
Estearato de Magnésio 10mg; Opadry 25mg

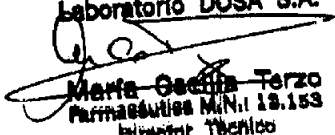
PRESENTACION: 12 Comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas menores de 30 °C

Laboratorio DOSA S.A.


Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 18.153
Director Técnico

5 2 4 2



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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° En trámite


Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Nota: igual texto para las presentaciones de 24,48 y 60 comprimidos recubiertos., 500 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 12.183
Director Técnico

5 2 4 2



PROYECTO DE PROSPECTO

IMATINIB 400 DOSA

IMATINIB (Como Mesilato) 400mg

IMATINIB 100 DOSA

IMATINIB (Como Mesilato) 100mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Imatinib 400 Dosa contiene:

Imatinib (Como Mesilato) 400mg
Excipientes: Manitol DC 302,0mg; Crospovidina 50,0mg; Celulosa Microcristalina 105,0mg; Talco 50,0mg; Dióxido de Silicio Coloidal 5,0mg; Estearato de Magnésio 10mg; Opadry 25mg

Cada comprimido recubierto de Imatinib 100 Dosa contiene:

Imatinib (Como Mesilato) 100mg
Excipientes: Manitol DC 75,5mg; Crospovidina 12,5mg; Celulosa Microcristalina 26,25mg; Talco 12,5mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,25mg; Estearato de Magnésio 2,5mg; Opadry 6,25mg

Código ATC: L01XX28

Indicaciones terapéuticas

IMATINIB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia (bcr-abl) en fase crónica después del fracaso del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.

~~Laboratorio DOSA S.A.~~

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 12.152
Directora Técnica



La eficacia de IMATINIB se basa en los índices generales de respuestas hematológicas y citogenéticas. No se dispone de estudios controlados que demuestren un beneficio clínico o aumento de la supervivencia.

Posología y forma de administración

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

La dosis prescrita 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 x 10⁹ 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 x 10⁹ 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 hepatosplenomegalia.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos, el tratamiento con IMATINIB se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha investigado 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

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



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 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 de transaminasa, 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.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico



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 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, y las plaquetas de $\geq 75 \times 10^9/L$. 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, se reduce la dosis de IMATINIB a 400 mg. 3. Cuando la citopenia persiste dos semanas, se disminuye más la dosis a 300 mg. 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.

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

¹que ocurre después de al menos un mes de tratamiento

Laboratorio DOSA S.A.

Maria-Cristina Terzo
 Farmacéutica M.N. 13.162
 Director Técnica



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 efectuaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con decremento 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, y IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.

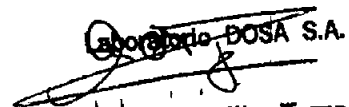
Insuficiencia renal: no se efectuaron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con decremento de la función renal (se excluyó de los estudios a pacientes con concentración sérica de creatinina de más de dos veces el límite normal superior). El imatinib y sus metabolitos no se excretan de manera importante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

Pacientes ancianos: la farmacocinética del imatinib no se ha estudiado de manera específica en 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualesquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo


Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 12.163
Director Técnica



Cuando IMATINIB se coadministra con otros medicamentos, hay posibilidad de interacciones farmacológicas .

Un paciente, que estaba tomando paracetamol con regularidad para fiebre, falleció por insuficiencia hepática aguda. Aunque en la actualidad se desconoce la causa, es necesario ser cauto cuando se utiliza paracetamol.

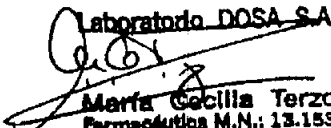
IMATINIB debe tomarse con los alimentos y con un vaso grande de agua a fin de minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal.

El metabolismo de IMATINIB es principalmente hepático, y sólo 13% de la excreción ocurre por los riñones. En la actualidad no se han efectuado estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con alteraciones de la función hepática o renal. IMATINIB no debe utilizarse en pacientes con deterioro hepático grave a menos que sea claramente necesario. En estos casos, es preciso vigilar con sumo cuidado los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han informado casos de retención grave de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) en alrededor de 1 a 2% de los pacientes que están tomando IMATINIB. Por ende, se recomienda con firmeza que se pese a los pacientes con regularidad. Un aumento de peso rápido e inesperado debe investigarse cuidadosamente, y si es necesario se emprenderán las medidas de cuidado de sostén y terapéuticas apropiadas. En estudios clínicos, hubo aumento de la incidencia de estos fenómenos en pacientes ancianos y en aquellos con antecedente de enfermedad cardíaca.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con IMATINIB es necesario efectuar con regularidad biometrías hemáticas completas. El tratamiento con IMATINIB de pacientes que padecen LMC se ha relacionado con neutropenia o trombocitopenia. Con todo, 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

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



pacientes con LMC en fase crónica. Se puede interrumpir el tratamiento con IMATINIB, o reducir la dosis, según se recomienda en la sección 4.2 (Posología y forma de administración).

En pacientes que están recibiendo IMATINIB es necesario vigilar con regularidad la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina).

IMATINIB y sus metabolitos no se excretan en un grado importante por los riñones (13%). Se sabe que la depuración de creatinina disminuye con la edad, y la edad no afectó de manera importante la cinética de IMATINIB.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de imatinib

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

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 coadministró 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.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB:

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

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 12.183
Directora Técnica



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 $20 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Esto probablemente refleja la inducción de CYP3A4 por la fenitoína. Por ende, se recomienda precaución.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede quedar alterada por IMATINIB

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 medicinas que se expenden sin receta, y prescritas, que contienen paracetamol, o que lo restrinjan. IMATINIB puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridina, 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 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 en potencia cuando se coadministra con IMATINIB. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos, y se recomienda precaución.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados acerca del uso de imatinib en mujeres embarazadas. Aun así, estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la

Laboratorio DCCA S.A.


María Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



reproducción (véase la sección 5.3), 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 eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

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 maquinaria.

Reacciones adversas

Los pacientes con etapas avanzadas 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 coadministración de muchos medicamentos.

En estudios clínicos, 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.


Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



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 edema periorbitario (30%) o de las extremidades inferiores (17%). Sin embargo, estos edemas rara vez fueron graves, y pueden tratarse con diuréticos, otras medidas de sostén, o al reducir la dosis de IMATINIB.

Los fenómenos adversos diversos, 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, y 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 con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas como más que un caso aislado se listan más adelante, por clase de 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

~~Laboratorio DOSA S.A.~~
 [Signature]
 Mariana Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.183
 Director Técnico

5242



Poco frecuentes:	Deshidratación, hiperuricemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, aumento del apetito
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Poco frecuentes:	Depresión
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Muy frecuentes:	Cefalalgia
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:	Irritación 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 cardiaca, 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>	

Laboratorio DOSA S.A.

 María Osella Tarzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnica

5242



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, hiperbilirrubinemia
<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 sudación, urticaria, onicoclasia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema
<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	Malestar general, hemorragia

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Tapso
María Cecilia Tapso
 Farmacéutica M.C.N. 14388
 Director Técnica



frecuentes:	
<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

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 $< 50 \times 10^9/L$) grados 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 con el mismo, pero en raros casos en los cuales una interacción farmacológica con dosis altas de paracetamol no logró excluirse de manera expresa (véase la sección 4.5).

Sobredosis

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 mielóide tomó de manera inadvertida 1 200 mg

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N. 18.188
 Director Técnica



de IMATINIB durante seis días, y experimentó aumentos grado 1 de la creatinina sérica; ascitis y aumento de las concentraciones de transaminasa hepática grado 2, e incrementos de bilirrubina grado 3. 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína tirosina cinasa

El imatinib es un inhibidor de proteína tirosina cinasa que en potencia inhibe a la tirosina cinasa Bcr-Abl *in vitro*, en el ámbito celular, e *in vivo*. El compuesto inhibe de manera selectiva la proliferación, e induce apoptosis en líneas de células 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.

Además, el imatinib es un potente inhibidor de tirosina cinasas tipo receptor para factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de células madre (SCF), c-Kit.

Estudios clínicos

La eficacia de IMATINIB se basa en los índices generales de respuestas hematológicas y citogenéticas. No hay estudios clínicos controlados que demuestren un beneficio clínico, como disminución de los síntomas

~~Laboratorio BOSCA S.A.~~

~~Maria Cecilia Terzo~~
Farmacéutica M.N. 19.188
Directora Técnica

5242



relacionados con enfermedad o aumento de la supervivencia.

Tres estudios fase II, no controlados, sin un extremo a ciegas, internacionales, grandes, se efectuaron en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Philadelphia (Ph+) con enfermedad en fase avanzada, crisis blástica o fase acelerada, otras leucemias Ph+ o con LMC en la fase crónica pero con fracaso previo del tratamiento con interferón-alfa (IFN).

En todos los estudios clínicos, 40% de los pacientes tuvo ≥ 60 años de edad, y 10 a 12%, ≥ 70 años de edad.

Fase crónica, fracaso del interferón: 532 pacientes se trataron con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes se distribuyeron en tres categorías principales: fracaso hematológico (29%), fracaso citogenético (35%), o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido una mediana de 14 meses de tratamiento previo con IFN en dosis de $\geq 25 \times 10^6$ UI/semana, y todos estuvieron en fase crónica tardía, con un tiempo mediano de 32 meses desde el momento del diagnóstico. La variable de eficacia primaria del estudio fue el índice de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0 a 35% metafases Ph+ en la médula ósea).

En este estudio, 49% de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética mayor que fue completa en 30% (confirmada en 16%) de los pacientes (cuadro 1). Se logró una respuesta hematológica completa en 88% de los pacientes.

Fase acelerada: se inscribió a 235 pacientes con enfermedad en fase acelerada. En los primeros 77 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta, y en los 158 pacientes restantes se inició con 600 mg.

La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, y sin evidencia de leucemia (esto es, depuración de blastos de la médula ósea y la sangre, pero sin recuperación completa de la sangre periférica como para las respuestas

Laboratorio DGSA S.A.

[Signature]
María Cecilia Perzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



completas), o regreso a LMC en fase crónica. Se alcanzó una respuesta hematológica confirmada en 63% de los pacientes (cuadro 1). Es importante que en 21% de los pacientes también se alcanzó una respuesta citogenética mayor, que fue completa en 14% (confirmada en 4%) de los pacientes. Para los pacientes tratados con 600 mg, el estimado a nueve meses del índice de supervivencia libre de progresión, y supervivencia general, es de 68% y 83%, respectivamente.

Crisis blástica mieloide: se inscribió a 260 pacientes con crisis blástica mieloide. Noventa y cinco (37%) habían recibido quimioterapia previa para tratamiento de fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados") mientras que 165 (63%) no la habían recibido ("pacientes no tratados"). En los primeros 37 pacientes se inició con 400 mg; el protocolo después se enmendó para permitir dosificación más alta, y en los 223 pacientes restantes se inició con 600 mg.

La variable de eficacia primaria fue el índice de respuesta hematológica, informado como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia, o regreso a LMC en fase crónica, al utilizar los mismos criterios que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, 26% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica (30% en pacientes no tratados con anterioridad, y 19% en pacientes tratados con anterioridad). El índice de respuesta también fue más alto en los pacientes tratados con 600 mg (29%) en comparación con los pacientes tratados con 400 mg (11%, $p = 0.0220$). El estimado actual de la supervivencia mediana de los pacientes no tratados, y tratados, con anterioridad, fue de 7.1 y 5.2 meses, respectivamente.

Crisis blástica linfoide: se inscribió a un número limitado de pacientes en estudios fase I ($n = 10$). El índice de respuesta hematológica fue de 70%, con una duración de dos a tres meses.

Cuadro 1. Respuesta en pacientes con LMC en estudios clínicos

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 10.118
Directora Técnica



	Estudio 0110 Fase crónica, fracaso del IFN (n = 532)	Estudio 0109 Fase acelerada (n = 235)	Estudio 0102 Crisis blástica mieloide (n = 260)
% de pacientes (IC _{95%})			
Respuesta hematológica ¹	88% (84.9-90.6)	63% (56.5-69.2)	26% (20.9-31.9)
Respuesta hematológica completa (RHC)	88%	28%	4%
Sin evidencia de leucemia (SEL)	No aplicable	11%	3%
Regreso a fase crónica (RAC)	No aplicable	24%	19%
Respuesta citogenética importante ²	49% (45.1-53.8)	21% (16.2-27.1)	13.5% (9.6-18.2)
Completa	30%	14%	5%
(Confirmada ³) [IC 95%]	(16%) [11.8-18.0]	(4%) [2.1-7.7]	(1%) 0.2-3.3
Parcial	19%	7%	8.5%

¹ Criterios para respuesta hematológica (todas las respuestas por confirmar después de \geq cuatro semanas):

RHC: estudio 0110 [leucocitos $<10 \times 10^9/L$, plaquetas $<450 \times 10^9/L$, mielocitos+metamielocitos $<5\%$ en sangre, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos $<20\%$, sin afección extramedular] y en los estudios 0102 y 0109 [RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, sin blastos en la sangre, blastos en la MO $<5\%$ y sin enfermedad extramedular]

SEL: mismos criterios que para la RHC, pero RAN $\geq 1 \times 10^9/L$ y plaquetas \geq

Laboratorio DGSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 12.188



20 x 10⁹/L (únicamente 0102 y 0109)

RAC: <15% de blastos en la MO y la SP, <30% de blastos+promielocitos en la MO y SP, <20% de basófilos en SP, sin enfermedad extramedular salvo en el bazo y el hígado (sólo para 0102 y 0109).

MO = médula ósea, SP = sangre periférica

² Criterios para respuesta citogenética: una respuesta mayor combina respuestas tanto completas como parciales: completa (0% metafases Ph+), parcial (1 a 35%)

³ Respuesta citogenética completa confirmada por medio de una segunda valoración citogenética de la médula ósea efectuada al menos un mes después del estudio inicial de médula ósea.

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de IMATINIB

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.

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 (decremento de 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 en clínica de imatinib, la unión a proteínas

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Coella Barzo
 María Coella Barzo
 Farmacéutica M.N.: 13.163
 Director Técnica



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 comedificaciones posibles (acetaminofén, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxurea, norfloxacina, penicilina V), sólo la eritromicina (CI₅₀ 50 µM) y el fluconazol (CI₅₀ 118 µM) 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 coadministrados 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 µM). Este valor de K_i es mucho más alto que las concentraciones plasmáticas esperadas de imatinib en los pacientes; en consecuencia, no se espera interacción en el momento de la coadministración de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib. Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacóloga M.N.: 13.153
Director Técnico



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 administración por vía oral en voluntarios saludables, 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 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.

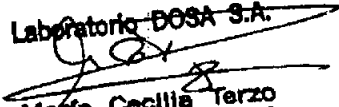
Farmacocinética de la población

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 los riñones a un grado importante. Puede esperarse que la exposición a imatinib aumente si hay alteraciones de la función del hígado. IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático. (Véanse las secciones 4.2 Posología y forma de administración, y 4.4 Precauciones)

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínico del imatinib se valoró en ratas, perros, monos y conejos.

Estudios de toxicidad con múltiples dosis revelaron cambios hematológicos leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios de la médula ósea en ratas y perros.

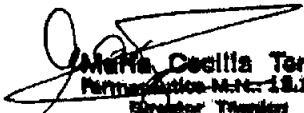
El hígado fue un órgano objetivo en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos leves a moderados de las transaminasas, y decrementos leves de las concentraciones de colesterol, triglicéridos, proteína total y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de ratas. Se observó toxicidad hepática grave en perros tratados durante dos semanas, con cifras altas de enzimas hepáticas, necrosis hepatocelular, necrosis de conductos biliares, e hiperplasia de conductos biliares.

Se observó toxicidad renal en monos tratados durante dos semanas, con mineralización focal y dilatación de los túbulos renales, y nefrosis tubular. En varios de estos animales se observó aumento del BUN y de la creatinina. En ratas, se observó hiperplasia del epitelio de transición en la papila renal y en la vejiga urinaria en dosis de ≥ 6 mg/kg en el estudio de 13 semanas de duración, sin cambios de parámetros séricos o urinarios. Se observó aumento del índice de infecciones oportunistas con tratamiento crónico con imatinib.

En un estudio de 39 semanas de duración en monos, no se ha establecido la concentración sin efecto adverso observable (no observable adverse effect level [NOAEL]) a la dosis más baja, de 15 mg/kg, aproximadamente un tercio de la dosis máxima en seres humanos, de 800 mg, con base en la superficie corporal. El tratamiento dio por resultado empeoramiento de infecciones por paludismo suprimidas de manera normal en estos animales.

El imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en una valoración de

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.C. 12.153
Bogotá, Colombia

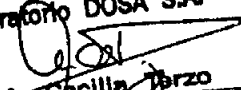


células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames), una valoración en células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y una prueba de micronúcleo en ratas *in vivo*. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para el imatinib en una valoración en células de mamífero *in vitro* (ovario de hámster [criceto] chino) para la clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos intermediarios del proceso de manufactura, que también se encuentran en el producto final, resultan positivos para mutagénesis en la prueba de Ames. Uno de estos intermediarios también resultó positivo en la valoración de linfoma de ratón.

En un estudio de fertilidad, en ratas macho dosificadas durante 70 días antes del apareamiento, el peso de los testículos y del epidídimo, y el porcentaje de espermatozoides móviles estuvieron disminuidos a dosis de 60 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/día, con base en el área de superficie corporal. Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg. También se observó reducción leve a moderada de la espermatogénesis en perros a dosis por vía oral ≥ 30 mg/kg. Cuando se dosificó a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efectos sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A una dosis de 60 mg/kg, las ratas del sexo femenino tuvieron importante pérdida fetal después de la implantación, y un número reducido de fetos vivos. Esto no se observó a dosis = 20 mg/kg.

El imatinib fue teratógeno en ratas cuando se administró durante la organogénesis en dosis = 100 mg/kg, aproximadamente igual a la dosis clínica máxima, de 800 mg/kg, con base en el área de superficie corporal. Los efectos teratógenos comprendieron exencefalia o encefalocele, falta/reducción de los huesos frontales, y falta de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron en dosis = 30 mg/kg.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Barzo
Farmacóloga M.N. 13.153
Director Técnico

**CONSERVACION**

Mantener en su envase original, a temperaturas menores de 30 °C

PRESENTACIÓN:

IMATINIB 100 DOSA comprimidos recubiertos: Envases con 12, 24 ,48 y 60
Comprimidos recubiertos. 500 comprimidos recubiertos para uso hospitalario
Exclusivo.

IMATINIB 400 DOSA comprimidos recubiertos: Envases con 12, 24 ,48 y 60
Comprimidos recubiertos. 500 comprimidos recubiertos para uso hospitalario
Exclusivo.

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE
CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

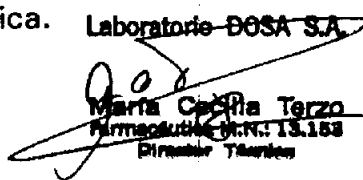
**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° En trámite**

Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de
Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

~~Laboratorio DOSA S.A.~~


María Cecilia Terzo
Farmacéutica N.º 13.158
Director Técnico