



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

DISPOSICIÓN N° **4178**

BUENOS AIRES, **01 JUL 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023316-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOPROFARMA 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.

5. 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 N° 9.763/64, N° 1.890/92 y N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

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

M
Q



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

DISPOSICIÓN N° 4178

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.

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 el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 4178

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 CLINID 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 BIOPROFARMA 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 - 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.

0
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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN N° **4178**

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. Inscríbese 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 N° 1-0047-0000-023316-12-1

DISPOSICIÓN N°: **4178**

Whigh
DR. OTTO A. ÖRSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

✓
4



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN

ANMAT N°: **4178**

Nombre comercial: CLINID

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A. (ELABORACION HASTA EL GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO), ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; Y BIOPROFARMA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), TERRADA 1270, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLINID.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO: PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO PH+ EN FASE CRONICA, TANTO EN POBLACIÓN ADULTA COMO PEDIATRICA,



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

4178

RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA. EN PACIENTES CON LMC, PH+, EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O FASE CRÓNICA, LUEGO DE LA FALLA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. EN PACIENTE PEDIATRICOS CON LMC PH + CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRASNSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES A LA TERAPIA CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS, TALES COMO MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA. EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PH + REFRACTARIOS O CON RECAIDAS. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO (SMD)/ SINDROME MIELOPROLIFERATIVO (SMP), QUE ESTAN ASOCIADOS CON REARREGLO GENÉTICOS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA) SIN LA MUTACION DEL D816V C-KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y/O LEUCEMIA EOSINIFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREENPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECCIÓN DEL ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR ANÁLISIS MUTACIONAL O FISH) Y EN PACIENTES CON SÍNDROME HIPEREOSINIFILICO O LEC EN LOS QUE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR FUESE NEGATIVA O DESCONOCIDA. EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DP) IRRESECABLE,



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

4 1 7 8

RECURRENTE Y/O METASTÁTICO. EN PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST), METASTÁTICO MALIGNO Y/O KIT + (CD117) NO RESECABLE. EN PACIENTES ADULTOS CON GIST, KIT + (CD117), LUEGO DE UNA RESECCIÓN COMPLETA CON CRITERIO ADYUVANTE.

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: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 32.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16.25 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 74.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 3.75 mg, LACA FD Y C AZUL N°1 0.16 mg, OPADRY II BLANCO 7.289 mg, LACA D Y C AMARILLO N°10 0.051 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

8
-



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

178

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLINID.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO: PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO PH+ EN FASE CRONICA, TANTO EN POBLACIÓN ADULTA COMO PEDIATRICA, RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA. EN PACIENTES CON LMC, PH+, EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O FASE CRÓNICA, LUEGO DE LA FALLA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. EN PACIENTE PEDIATRICOS CON LMC PH + CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRASNSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES A LA TERAPIA CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS, TALES COMO MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA. EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PH + REFRACTARIOS O CON RECAIDAS. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO (SMD)/ SINDROME MIELOPROLIFERATIVO (SMP), QUE ESTAN ASOCIADOS CON REARREGLO GENÉTICOS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE



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

4178

CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA) SIN LA MUTACION DEL D816V C-KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y/O LEUCEMIA EOSINIFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREENPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECCIÓN DEL ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR ANÁLISIS MUTACIONAL O FISH) Y EN PACIENTES CON SÍNDROME HIPEREOSINIFILICO O LEC EN LOS QUE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR FUESE NEGATIVA O DESCONOCIDA. EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DP) IRRESECABLE, RECURRENTE Y/O METASTATICO. EN PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST), METASTATICO MALIGNO Y/O KIT + (CD117) NO RESECABLE. EN PACIENTES ADULTOS CON GIST, KIT + (CD117), LUEGO DE UNA RESECCIÓN COMPLETA CON CRITERIO ADYUVANTE.

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: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 130 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, COLORANTE D & C AMARILLO NRO10 LACA 0.204 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 297 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 15 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 65 mg, LACA FD Y C AZUL N°1 0.639 mg, OPADRY II BLANCO 29.157 mg.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30° C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4 1 7 8

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

h



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 N° 4178

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



4178

PROYECTO DE ESTUCHES

CLINID®
IMATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 10 comprimidos recubiertos.(#)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CLINID® 100 mg

Imatinib (como Mesilato).....	100 mg
Lactosa monohidrato.....	74,25 mg
Croscarmelosa sódica.....	16,25 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	32,5 mg
Estearato de magnesio.....	3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	3,75 mg
Opadry II Blanco.....	7,289 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,051 mg
Laca azul N°1.....	0,160 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

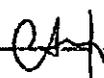
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bloprofarma.com


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.525

4178



Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Nota: Los envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96 y 100 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto. (#)

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



**CLINID®
IMATINIB 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 10 comprimidos recubiertos.(#)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CLINID® 400 mg

Imatinib (como Mesilato).....	400 mg
Lactosa monohidrato.....	297 mg
Croscarmelosa sódica.....	65 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	130 mg
Estearato de magnesio.....	15 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	15 mg
Opadry II Blanco.....	29,157 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,204 mg
Laca azul N°1.....	0,639 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15 °C y 30°C. Proteger de la humedad.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

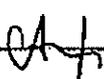
Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

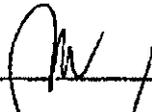
www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Nota: Los envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96 y 100 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto. (#)


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



**CLINID®
IMATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 120 comprimidos recubiertos. **Envase hospitalario (#).**

**COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:**

CLINID® 100 mg	
Imatinib (como Mesilato).....	100 mg
Lactosa monohidrato.....	74,25 mg
Croscarmelosa sódica.....	16,25 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	32,5 mg
Estearato de magnesio.....	3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	3,75 mg
Opadry II Blanco.....	7,289 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,051 mg
Laca azul N°1.....	0,160 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Nota: Los envases conteniendo 180 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto. (#)

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



**CLINID®
IMATINIB 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 120 comprimidos recubiertos. *Envase hospitalario (#).*

**COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:**

CLINID® 400 mg	
Imatinib (como Mesilato).....	400 mg
Lactosa monohidrato.....	297 mg
Croscarmelosa sódica.....	65 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	130 mg
Estearato de magnesio.....	15 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	15 mg
Opadry II Blanco.....	29,157 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,204 mg
Laca azul N°1.....	0,639 mg

Lote:

Vencimiento:

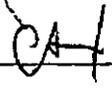
Consérvese a temperatura ambiente entre 15 °C y 30°C. Proteger de la humedad.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

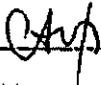
Fax: (54 11) 4016-6222

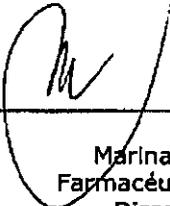
www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Nota: Los envases conteniendo 180 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto. (#)


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



PROYECTO DE PROSPECTO

CLINID®
Imatinib 100 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CLINID® 100 mg

Imatinib (como Mesilato).....	100 mg
Lactosa monohidrato.....	74,25 mg
Croscarmelosa sódica.....	16,25 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	32,5 mg
Estearato de magnesio.....	3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	3,75 mg
Opadry II Blanco.....	7,289 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,051 mg
Laca azul N°1.....	0,160 mg

CLINID® 400 mg

Imatinib (como Mesilato).....	400 mg
Lactosa monohidrato.....	297 mg
Croscarmelosa sódica.....	65 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	130 mg
Estearato de magnesio.....	15 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	15 mg
Opadry II Blanco.....	29,157 mg
Laca D&C Amarillo N°10.....	0,204 mg
Laca azul N°1.....	0,639 mg

ACCION TERAPÉUTICA

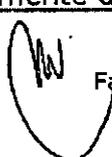
Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
Código ATC: LO1XE01

INDICACIONES

CLINID® está indicado:

- Para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo Ph+ en fase crónica, tanto en población adulta como pediátrica, recientemente diagnosticada.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

- En pacientes con LMC, Ph+, en crisis blástica, fase acelerada o fase crónica, luego de la falla del tratamiento con interferón alfa.
- En pacientes pediátricos con LMC, Ph +, con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes a la terapia con Interferón alfa. No hay ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos que demuestren beneficios clínicos, tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia.
- En pacientes adultos con leucemia linfooblástica aguda (LLA) Ph + refractarios o con recaída.
- En pacientes adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) / síndrome mieloproliferativo (SMP), que estén asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).
- En pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido.
- En pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (delección del alelo CHIC2 demostrado por análisis mutacional o FISH) y en pacientes con síndrome hipereosinofílico o LEC en los que la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRa fuese negativa o desconocida.
- En pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DP) irresecable, recurrente y/o metastático.
- En pacientes adultos con tumores de estroma gastrointestinal (GIST), metastático maligno y/o Kit positivo (CD117) no resecable
- En pacientes adultos con GIST, Kit positivo (CD117), luego de una resección completa con criterio adyuvante.

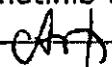
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

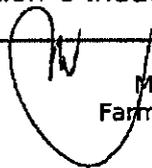
Mecanismo de acción

El Imatinib es una molécula inhibidora de la proteína tirosina quinasa. Actúa inhibiendo la tirosina quinasa del Bcr-Abl, una tirosina quinasa anormal, creada por el cromosoma Philadelphia (LMC).

Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, como también, en las células leucémicas frescas de la LMC con el cromosoma Ph+. El Imatinib inhibe la formación de las colonias en ensayos, *ex vivo*, utilizando muestras de sangre periférica y médula ósea. Imatinib inhibe *in vivo* el crecimiento del tumor en modelos murinos con células Bcr-Abl transfectadas, como también, en las líneas de células leucémicas Bcr-Abl positivas derivadas de pacientes con LMC en crisis blástica.

Imatinib, además, es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y del factor de células madre (SCF), c-kit e inhibe al PDGF y SCF mediado por eventos celulares. Imatinib inhibe *in vitro* la proliferación e induce a la apoptosis en


 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272


 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bloquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11.526

4173



las células del GIST, quienes expresan una mutación de activación en el kit.

Farmacocinética

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos del imatinib, en voluntarios sanos y con pacientes en un rango de dosis entre 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o en el día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado de meseta.

Absorción: Luego de la administración oral, se observó una buena absorción del imatinib obteniéndose una C_{max} entre 2 - 4 horas luego de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media fue del 98%. Las medidas farmacocinéticas del imatinib fueron similares en pacientes con LMC y GIST. Luego de la administración oral en voluntarios sanos, la vida media de eliminación del imatinib y su metabolito activo, el derivado N - dimetil (CGP74588), fue de 18 y 40 horas, respectivamente. El área bajo la curva media (ABC) del imatinib, se incrementó en forma proporcional con el aumento de la dosis, en un rango de dosis entre 25 mg a 1.000 mg. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética cuando se administró el imatinib en dosis repetidas. La acumulación fue entre 1,5 a 2,5 veces en el estado de meseta.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas, *in vitro*, en concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, fue de aproximadamente el 95%, siendo las proteínas más importantes, la albúmina y la glicoproteína α -ácida, con una pequeña unión a lipoproteínas.

Metabolismo: La enzima más importante responsable del metabolismo del imatinib es la CYP3A4. Otras enzimas del sistema de la citocromo P450, como la CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, tienen un rol menor en el metabolismo. El principal metabolito activo circulante en los humanos es el derivado piperazina N-desmetilado, que se genera principalmente a través de la CYP3A4. Este, presenta, *in vitro*, una potencia similar al imatinib. El ABC plasmática de este metabolito es cerca del 15% del ABC del imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito piperazina N-desmetilado (CGP74588), es similar al del compuesto principal. Estudios en microsomas hepáticos demostraron que el imatinib es un potente inhibidor competitivo de la CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5 con valores de KI de 27; 7,5 y 8 μ M, respectivamente.

Eliminación: La eliminación del imatinib se realiza preferentemente por heces en forma de metabolitos. Basándose en la recuperación de los compuestos, luego de la administración oral de imatinib radiomarcado ^{14}C , aproximadamente el 81% de las dosis se elimina dentro de los 7 días, en materia fecal (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis). Se halló imatinib sin cambios en un 25% de la dosis (5% en orina y 20% en materia fecal).

El aclaramiento de imatinib, en un paciente de 50 años y con un peso de 50 kg, es de 8 l/h, mientras que para un paciente de la misma edad, pero de 100 kg, el aclaramiento puede aumentar a 14 l/h. En el aclaramiento, la

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

variabilidad entre pacientes fue del 40%, lo que no justifica un ajuste en la dosis inicial, basada en el peso corporal y/o edad, pero indica la necesidad de una estrecha vigilancia de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

El sexo de los individuos no afecta la farmacocinética del Imatinib.

La influencia de la edad sobre la farmacocinética del Imatinib demostró no ser relevante. El mismo se absorbe en forma rápida luego de la administración oral a pacientes pediátricos, al igual que en pacientes adultos, con una C_{max} entre las 2 y las 4 horas. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m²/día logra idéntica exposición a la que se observó con la dosis de 400 mg y 600 mg en los adultos. La comparación del ABC₍₀₋₂₄₎ de 1 día 8 respecto al día 1 de la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación del fármaco de 1,7 veces.

El imatinib y sus metabolitos no se excretan en forma significativa por orina, por lo que no se observan diferencias en la excreción urinaria entre pacientes con insuficiencia renal leve y pacientes con función renal normal

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas o sarcomas.

La dosis prescrita debe ser administrada por vía oral, junto a las comidas y con un vaso grande de agua. Las dosis de 400 o 600 mg deben ser administradas una vez por día, mientras que la dosis de 800 mg debe administrarse mediante dos tomas diarias de 400 mg. En niños, la dosis de Imatinib, puede administrarse una vez por día o dividirse en dos, una toma por la mañana y otra por la noche. No hay experiencia con Imatinib en niños menores de dos años de edad.

En aquellos pacientes con imposibilidad para deglutir, los comprimidos recubiertos se pueden dispersar en un vaso de agua o jugo de manzana. El número requerido de comprimidos se deben colocar en un adecuado volumen de líquido (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para el comprimido de 400 mg) revolviendo con una cuchara. La suspensión debe ser administrada de forma inmediata, luego de la completa desintegración del/os comprimido/s. Para dosis diarias de 800 mg o superiores, la administración debe realizarse con un comprimido de 400 mg, para disminuir la exposición al hierro.

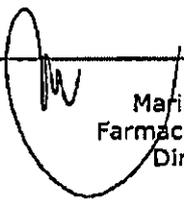
El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Importante: Los comprimidos de CLINID® no deben ser aplastados. Evítese el contacto de los comprimidos aplastados con la piel o membranas mucosas. De ocurrir este contacto, lave generosamente la zona afectada. El personal a cargo de la administración del medicamento, debe evitar la exposición, con los comprimidos aplastados.

Posología

Pacientes adultos con LMC, Ph+, en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



La dosis recomendada de CLINID® es de 400 mg/día en pacientes adultos en fase crónica de LMC y de 600 mg/día en pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica.

En pacientes adultos con LMC en fase crónica, la dosis se puede aumentar de 400 mg a 600 mg, y de 600 mg a 800 mg (400 mg dos veces por día) en pacientes adultos en la fase acelerada o en crisis blástica. Este último se debe considerar, en pacientes con ausencia de reacciones adversas severas a la droga y neutropenia o trombocitopenia severa no relacionada con la leucemia, en las siguientes situaciones: progresión de enfermedad (cualquier tiempo), falla para lograr una respuesta hematológica satisfactoria luego de 3 meses de tratamiento, falla para lograr una respuesta citogenética luego de 6 a 12 meses de terapia, o la pérdida de una respuesta hematológica o citogenética previamente lograda.

Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica

La dosis recomendada de CLINID® en niños con LMC Ph+, recientemente diagnosticada, es de 340 mg/m²/día (sin exceder los 600 mg).

LLA Ph+

La dosis recomendada de CLINID® es de 600 mg/día para pacientes adultos con LLA Ph+ recaída o refractaria.

Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo

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

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de CLINID® es de 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación D816V c-Kit. Si se desconoce el estatus mutacional o no está disponible, se puede considerar el tratamiento con CLINID® en pacientes con MSA, que no responden satisfactoriamente a otras terapias. En pacientes con MSA con eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α , se recomienda una dosis de inicio de 100 mg/día. En aquellos pacientes con ausencia de reacciones adversas a las drogas y con una insuficiente respuesta a la terapia, se puede considerar el aumento de la dosis de 100 mg a 400 mg.

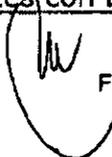
Síndrome hipereosinofílico y/o leucemia eosinofílica crónica

La dosis recomendada de CLINID® es de 400 mg/día en pacientes adultos con SHE / LEC. En pacientes que sean portadores de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α , se recomienda una dosis de inicio de 100 mg/día. Se debe considerar el aumento de 100 mg a 400 mg en aquellos pacientes en ausencia de reacciones adversas a la droga, si las evaluaciones demuestran una respuesta a la terapia insuficiente.

Dermatofibrosarcoma protuberans

La dosis recomendada de CLINID® en pacientes con DP es de 800 mg/día.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



178

GIST metastásico o irresecable

La dosis recomendada de CLINID® es de 400 mg/día para pacientes adultos con GIST irresecable o metastásico. Se puede considerar un aumento a 800 mg/día (400 mg dos veces por día), de estar clínicamente indicado, en pacientes con claros signos de progresión de enfermedad, y ante la ausencia de reacciones adversas a la droga.

GIST - adyuvancia

La dosis recomendada de CLINID® es de 400 mg/día como tratamiento en adyuvancia en aquellos pacientes con resección completa del GIST. En ensayos clínicos, la duración de la terapia fue de uno y tres años. Se desconoce el tiempo de duración del tratamiento óptimo.

Ajuste de dosis

Terapia concomitante con inductores de la CYP3A4

Debe evitarse, en forma concurrente, el uso de inductores de la CYP3A4. Algunos de estos inductores son: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifampicina, fenobarbital. Si los pacientes deben recibir estos medicamentos en forma concurrente, basándose en estudios de farmacocinética, se debe disminuir la dosis de Imatinib por lo menos en un 50%, y se debe monitorear estrechamente la respuesta clínica.

Deterioro hepático

No requieren ajuste de dosis los pacientes con deterioro hepático leve y moderado. Deben ser tratados con la dosis recomendada. Se recomienda una disminución del 25% en pacientes con deterioro hepático severo.

Deterioro renal

Los pacientes con deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina $(CrCl = 20 - 39 \text{ ml/min})$ deben tener una disminución en la dosis de CLINID® del 50% (dosis recomendada de inicio), mientras que las futuras dosis se pueden aumentar según la tolerancia del paciente. En pacientes con deterioro renal moderado no se recomiendan dosis mayores de 400 mg. Imatinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro renal severo.

Ajuste de dosis en pacientes con reacciones adversas no hematológicas y hepatotoxicidad

CLINID® debe interrumpirse si los valores de bilirrubina son 3 veces mayores que el límite superior normal (LSN) o si las transaminasas hepáticas son $>5 \text{ LSN}$. El tratamiento puede retomarse cuando los valores de bilirrubina sean $<1,5 \times \text{LSN}$ y el de transaminasas $<2,5 \times \text{LSN}$. En pacientes adultos, el tratamiento con imatinib puede continuar, pero con una disminución de la dosis diaria (p.ej. 400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg o 800 mg a 600 mg). En pacientes pediátricos, las dosis diarias se deben disminuir en similares circunstancias de $340 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $260 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. De presentarse reacciones severas no hematológicas (hepatotoxicidad severa o retención hídrica severa), CLINID® debe discontinuarse hasta que el evento sea resuelto. A partir de entonces, el


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

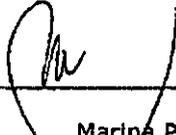
tratamiento puede ser reiniciado, dependiendo esto de la severidad inicial del evento.

Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas

Se recomienda una disminución de la dosis o Interrupción del tratamiento en caso de neutropenia y trombocitopenia severa.

<p>Mastocitosis agresiva sistémica asociada con eosinofilia (dosis de inicio 100 mg)</p>	<p>RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender CLINID® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar el tratamiento con CLINID® a la dosis previa (la dosis antes de la reacción adversa).
<p>Síndrome hipereosinofílico / LEC con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (dosis de inicio 100 mg)</p>	<p>RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender CLINID® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reiniciar el tratamiento con CLINID® a la dosis previa (la dosis antes de la reacción adversa).
<p>LMC en fase crónica Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo, Síndrome hipereosinofílico / LEC GIST (dosis de inicio 400 mg)</p>	<p>RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender CLINID® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar CLINID® a la dosis de inicio original de 400 mg. 3. De obtenerse un nuevo recuento de RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y luego reiniciar el CLINID® a una dosis de 300 mg.
<p>LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis de inicio 600 mg)</p>	<p>RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (biopsia o aspirado de médula ósea). 2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, disminuir la dosis de CLINID® a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste por dos semanas, disminuir la dosis a 300 mg. 4. Si la citopenia persiste por 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, suspender el CLINID® hasta que el RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego reiniciar con una dosis de 300 mg.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4128



<p>Dermatofibroma protuberans (dosis de inicio 800 mg)</p>	<p>RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $<50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender el CLINID® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reiniciar el tratamiento con CLINID® con una dosis de 600 mg. 3. Si el evento ocurre con estos valores de RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o de las plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reiniciar CLINID® con una dosis de 400 mg.
<p>LMC pediátrica recientemente diagnóstica, fase crónica (dosis de inicio 340 mg/m²)</p>	<p>RAN $<1,0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender el CLINID® hasta que el RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar el tratamiento con CLINID® a la dosis previa (la dosis antes de la reacción adversa). 3. Si el evento ocurre con estos valores RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o las plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reiniciar CLINID® con una dosis de 260 mg/m².

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Cuando se administra CLINID® conjuntamente con otras medicaciones hay potencialmente una interacción medicamentosa.

Edema y retención de líquidos

Imatinib se asocia en forma frecuente con edemas y ocasionalmente con una severa retención de líquidos. Los pacientes deben ser pesados y monitoreados regularmente para evaluar signos y síntomas de retención de líquidos. Un inesperado aumento de peso debe ser investigado e instaurarse el tratamiento apropiado. En estudios con pacientes con LMC, la probabilidad de edema fue mayor con dosis altas de imatinib y edad superior a 65 años. Se reportó edema superficial severo en el 1,5% de los pacientes con LMC de reciente diagnóstico y entre 2 a 6% en otros pacientes adultos con LMC. Se comunicaron, en pacientes con diagnóstico de LMC y en tratamiento con imatinib, derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, en un porcentaje del 1,3% (de reciente diagnóstico) y entre un 2 - 6% de otros pacientes adultos con diagnóstico de LMC bajo tratamiento con imatinib. Se informó entre un 9 y un 13,1% de retención hídrica severa en pacientes con GIST en tratamiento con imatinib.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con imatinib se asoció con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Por ese motivo, se aconseja realizar recuentos

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



4128

hematológicos en forma semanal durante el primer mes, cada quince días en el segundo mes y luego en forma periódica, según la indicación clínica (por ejemplo, cada 2 a 3 meses). En pacientes con LMC, la aparición de citopenias depende del estadio de la enfermedad y es más frecuente en pacientes en la fase acelerada o crisis blástica que durante la fase crónica. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades más frecuentes a nivel de citopenias (grado 3/4) fueron: neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas ocurren generalmente durante los primeros meses del tratamiento.

Disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca congestiva severa.

Se comunicó en pacientes bajo tratamiento con imatinib, disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca congestiva severa. La mayoría de los pacientes tenían otras comorbilidades y factores de riesgo, como edad avanzada y antecedentes médicos de enfermedad cardíaca. En un ensayo clínico aleatorio, en fase III, en 1106 pacientes con diagnóstico de LMC Ph + (reciente), en fase crónica, se reportó 0,7% de disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca severa vs. 0,9% en pacientes en la rama de Interferón y arabinósido de citosina (ARA - C).

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para enfermedad cardíaca o historia de falla renal deben ser cuidadosamente monitoreados. Cualquier paciente con signos o síntomas de falla cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con imatinib se comunicaron episodios de hepatotoxicidad, ocasionalmente severos. Algunos casos de falla e injuria hepática severos requirieron trasplante hepático (en tratamientos de corto y largo plazo). Se deben monitorear los parámetros de función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes del inicio de la terapia y luego mensualmente o según este clínicamente indicado. De presentarse alteraciones en los valores de laboratorio, se recomienda la interrupción del CLINID® o la disminución de la dosis.

Se reportaron casos de aumento en las transaminasas e hiperbilirrubinemia, cuando se administró imatinib y quimioterapia en forma concurrente. Adicionalmente, se han informado eventos de falla hepática aguda.

Se recomienda el monitoreo de la función hepática.

Hemorragia

En ensayos clínicos con pacientes con LMC de reciente diagnóstico, 1,8% de éstos tuvieron hemorragia grado 3/4. En un estudio de fase III, con pacientes con GIST irresecable o metastásico, en 211 pacientes (12,9%) se reportó hemorragia grado 3/4 en cualquier sitio. En la misma patología, pero un ensayo en fase II, 7 pacientes (5%) tuvieron un total de 8 episodios de hemorragia grado 3/4: gastrointestinal 3 pacientes e Intra tumoral 3 pacientes o ambas (un paciente). El tumor de localización gastrointestinal puede ser fuente de hemorragias gastrointestinales; por tal motivo, los pacientes deben ser monitoreados por síntomas gastrointestinales al comienzo de la terapia.

Desórdenes gastrointestinales

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

El imatinib se asoció, en algunas ocasiones, con irritación gastrointestinal. Por lo que se aconseja tomar CLINID® con alimentos y un vaso grande de agua, para minimizar éste problema. Existen reportes, poco frecuentes de perforación gastrointestinal que incluyen casos fatales.

Toxicidad cardíaca hipereosinofílica

Los pacientes afectados con enfermedades cardíacas o con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos o síntomas de falla cardíaca deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con SHE y compromiso cardíaco, la aparición de episodios de disfunción del ventrículo izquierdo / *shock* cardiogénico se asociaron al inicio del tratamiento con imatinib. Esta situación puede ser reversible con la administración de corticoides sistémicos, medidas de soporte cardíaco y la interrupción temporaria del imatinib. La SMD / SMP y a la MSA se relacionaron también con altos valores de eosinófilos. Se debe considerar en los pacientes con LEC / SHE y en pacientes con SMD / SMP o MSA la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica. Si estos son anormales, se debe considerar la administración profiláctica de esteroides sistémicos (1 - 2 mg/kg) por una o dos semanas, en forma concurrente con imatinib.

Toxicidad dermatológica

Se comunicaron reacciones dérmicas bullosas, como el síndrome de Stevens - Johnson y eritema multiforme. En algunos casos de reacciones dermatológicas bullosas, que se reportaron durante el periodo de farmacovigilancia, una reacción dermatológica recurrente fue observada luego de la reexposición. Existen, otros reportes, donde los pacientes fueron sometidos a una reexposición del imatinib, con buena tolerancia. En esas circunstancias, la repetición del imatinib debe ser con dosis menores a la que el paciente estaba recibiendo cuando ocurrió el efecto adverso. Además, algunos pacientes recibieron en forma concomitante tratamiento con corticosteroides o antihistamínicos.

Hipotiroidismo

Se reportaron casos de hipotiroidismo, en pacientes con antecedentes de tiroidectomía bajo terapia de reemplazo con levotiroxina, durante el tratamiento con imatinib. Por lo que se recomienda en estos pacientes, el monitoreo de los valores de TSH.

Síndrome de lisis tumoral

Se comunicaron episodios de síndrome de lisis tumoral, en pacientes en tratamiento con imatinib que en algunos casos fueron fatales. Los tumores tratados fueron: LMC, GIST, LLA y LEC. Tienen riesgo de padecer esta patología, pacientes con alta tasa de proliferación o alta carga tumoral, previa al inicio del tratamiento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados deblendo tomarse las medidas apropiadas. Se recomienda antes del inicio del tratamiento con imatinib, la corrección del cuadro de hidratación y la terapia de los altos valores de ácido úrico, ante la eventual aparición de este síndrome.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



PRECAUCIONES

Niños y adolescentes

Se reportó retardo en el crecimiento en niños y pre-adolescentes que fueron tratados con imatinib. Se desconocen los efectos del imatinib a largo plazo sobre el crecimiento. Por este motivo, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños en tratamiento con imatinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se comunicó en pacientes que recibieron tratamiento con imatinib accidentes automovilísticos. Si bien en la mayoría de estos reportes el imatinib no fue sospechoso de la causas de estos accidentes, los pacientes deben ser informados que pueden sufrir efectos adversos, como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con imatinib. Por tal motivo, se recomienda cautela mientras el paciente conduce un vehículo u opera alguna maquinaria.

Controles de laboratorio

Durante el tratamiento con CLINID® deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos. El tratamiento con imatinib en pacientes con LMC, se asoció con neutropenia y/o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con CLINID® puede ser interrumpido o la dosis disminuida.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes en tratamiento con CLINID®.

Tanto el imatinib como sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el aclaramiento de creatinina (CrCl) disminuye con la edad y que esta no afecta en forma significativa la cinética de imatinib. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática al imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida alfa, que se une al imatinib. No existe una correlación entre la exposición a imatinib y el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, puede reducirse la dosis inicial de imatinib en caso de intolerancia.

Interacciones

Fármacos que reducen las concentraciones de imatinib en plasma.

El tratamiento previo en voluntarios sanos con múltiples dosis de rifampicina seguidas de una sola dosis de imatinib, aumentó el aclaramiento de imatinib en 3,8 veces, con una disminución significativa ($p < 0,05$) en la C_{max} y el ABC.

Hallazgos similares se observaron en pacientes que recibieron imatinib (400 - 1.200 mg/día) en forma concurrente con drogas anti epilépticas (carbamazepina, oxycarbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



primidona). La dosis media normatizada del ABC del imatinib, en los pacientes que recibieron drogas anti epilépticas, disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no las recibieron.

Se reportó una disminución del 30% en el ABC de imatinib, cuando ésta se administró en forma concurrente con la hierba de San Juan.

Se deberían considerar medicaciones alternativas (agentes con un menor potencial de inducción enzimática) cuando están indicados la rifampicina u otros inductores de la CYP3A4. Se recomienda una dosis de imatinib de 1.200 mg/día (600 mg dos veces por día), cuando éste se administra en forma concurrente con fuertes inductores de la CYP3A4.

Fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de imatinib en plasma

Se informó un aumento significativo en la exposición de imatinib (C_{max} en un 26% y ABC en un 40%) en voluntarios sanos cuando el mismo se administró con una sola dosis de ketoconazol. Se recomienda precaución cuando el imatinib se administra con inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones de imatinib por lo que debe ser evitado. Las sustancias que inhiben la actividad de la citocromo P450 (CYP3A4) pueden disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.

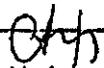
Fármacos que pueden alterar su concentración plasmática en presencia de imatinib

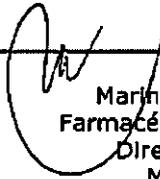
Se comunicó un aumento en la C_{max} (2 veces) y ABC (3,5 veces) de la simvastatina, cuando esta se administró con imatinib, lo que sugiere la inhibición de la CYP3A4 por parte del imatinib. Se recomienda un particular cuidado cuando se administra imatinib con sustratos de la CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, diergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozide, quinidina, sirolimus y tacrolimus).

Se reportó que el imatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (p.ej.: triazol, benzodiazepinas, bloqueantes de calcio dihidropiridinas, ciertos inhibidores de la HMG-CoA, etc.).

Se sugiere que los pacientes que requieran anticoagulación reciban heparina de bajo peso molecular o heparina estándar, dado que la warfarina es metabolizada por la CYP2C9 y CYP3A4.

Se informó un aumento en la C_{max} y ABC del metoprolol (aproximadamente un 23%) lo que sugiere que el imatinib tiene un potente efecto inhibitorio sobre el metabolismo mediado por el CYP2D6. No es necesario el ajuste de la dosis, sin embargo se recomienda tener cierta precaución cuando el imatinib se administra con sustratos de la CYP2D6 con estrecha ventana terapéutica.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Interacción con paracetamol

El Imatinib inhibe la vía de la O - glucuronidación (K_i 58,5 μ M) del paracetamol *in vitro*. La coadministración de imatinib (400 mg/día durante 8 días) con paracetamol (1.000 mg en una sola dosis, durante 8 días), en pacientes con LMC, no provocó cambios en la farmacocinética de éste último. Los parámetros farmacocinéticos del Imatinib no fueron alterados con dosis únicas de paracetamol. No hay datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso concurrente de imatinib > 400 mg/día o el uso crónico concomitante de paracetamol e Imatinib.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

Se observó, en estudios de carcinogenicidad en ratas, que recibieron dosis de Imatinib de 15, 30 y 60 mg/kg/día una disminución estadísticamente significativa en la longevidad de los machos con dosis de 60 mg/kg/día y de las hembras con dosis \geq 30 mg/kg/día.

Los órganos blanco para los cambios neoplásicos fueron: riñones (túbulo renal y pelvis renal), vejiga, uretra, glándula prepuclal y clitoriana, Intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago. No se observaron lesiones neoplásicas con dosis de 30 mg/kg/día en los riñones, vejiga, uretra, Intestino delgado, glándula paratiroides, glándula suprarrenal y estómago; y con dosis de 15 mg/kg/día en la glándula del prepucio y clitoris. Se reportó carcinoma / papiloma de la glándula del prepucio y clitoris con la dosis de 30 y 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente entre el 0,4 a 4 o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria (basándose en el ABC) de la dosis de 400 mg/kg/día o 800 mg/kg/día, respectivamente; y entre 0,4 a 3,0 de la exposición diaria en niños (basándose en el ABC) de una dosis de 340 mg/m².

Se observó con dosis de 60 mg/kg/día carcinoma / adenoma del túbulo renal, neoplasia de las células transicionales de la pelvis renal, papilomas de las células transicionales de la vejiga y uretra, adenoma de las glándulas paratiroides, tumores medulares malignos y benignos de la glándula suprarrenal y papiloma / carcinoma del estómago no glandular. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos de carcinogenicidad en las ratas con respecto a los humanos.

Se comunicaron efectos genotóxicos positivos cuando se utilizó Imatinib en ensayos con células mamíferas, *in vitro*, (ovario de hámster chino) y para clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. Imatinib no fue genotóxico cuando se testeó en ensayos celulares bacterianos (*in vitro*), en ensayos celulares con células de mamífero (*in vitro* - linfoma de ratón) e *in vitro* (ensayo de micrónucleo de ratón).

Se reportó, en un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de motilidad del esperma con una dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a 3/4 de la dosis máxima clínica de 800 mg, en base a la superficie corporal). No se reportó este efecto con dosis \leq 20 mg/kg.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4178



Cuando se administraron dosis a ratas hembras 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. Con la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales posimplantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó con dosis \leq 20 mg/kg.

Se realizó un estudio de desarrollo pre y pos natal en ratas hembra donde recibieron una dosis de Imatinib de 45 mg/kg (aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima, basándose en el área de superficie corporal), desde el sexto día gestacional hasta el final de la lactancia, observándose una sangrado vaginal en los días 14 y 15 de la gestación.

Se observó en la primera generación de crías con el mismo nivel de dosis, una disminución en el peso corporal desde el nacimiento hasta que fueron sacrificadas. En estas crías no fue afectada la fertilidad, pero se observaron efectos sobre la reproducción con dosis de 45 mg/kg/día, incluidos el aumento del número de resorciones y la disminución del número de fetos viables.

No se realizaron estudios en hombres que recibieron tratamiento con imatinib y si estos tenían alguna afección sobre la fertilidad o espermatogénesis. Deben consultar con su médico, los pacientes varones preocupados por su fertilidad y en tratamiento con imatinib.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: categoría D

Imatinib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Hay reportes posmercado sobre abortos espontáneos y anomalías congénitas, en mujeres que recibieron imatinib. El imatinib fue teratogénico en ratas cuando se les administró durante la organogénesis en una dosis aproximadamente igual a la dosis humana máxima - 800 mg/día - basándose en el área de superficie corporal. Dentro de los efectos teratogénicos se incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia o disminución de los huesos frontales y ausencia de los huesos parietales. Se observaron pérdidas posimplantación en ratas hembras cuando se les administró imatinib en una dosis, aproximadamente, la mitad de la dosis humana máxima (800 mg/día), basándose en el área de superficie corporal. No hay estudios clínicos adecuados ni bien controlados realizados con imatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres deben ser informadas para que eviten el embarazo mientras estén en tratamiento con imatinib.

Se recomienda, que las mujeres sexualmente activas y con potencial reproductivo, en tratamiento con imatinib, utilicen un sistema de contracepción altamente efectivo. Si ésta droga se utiliza durante el embarazo o la mujer se embaraza durante el tratamiento, se debe comunicar a la paciente los potenciales riesgos que pueden afectar al feto.

Lactancia

Se desconoce si el Imatinib o sus metabolitos se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche, y por


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

las potenciales reacciones adversas serias del Imatinib en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la medicación, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Habida cuenta que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones muy amplias, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden ser directamente comparadas con las tasas de otros ensayos clínicos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Leucemia mielocítica crónica

La mayoría de los pacientes tratados con imatinib experimentaron reacciones adversas por algún tiempo que fueron de leves a moderadas.

La terapia fue discontinuada por reacciones adversas relacionadas con la droga, en 2,4% de los pacientes de reciente diagnóstico, en 4% de los pacientes en la fase crónica, luego de la falla al tratamiento con interferón, en 4% en la fase acelerada y en 5% en la crisis blástica. Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron: edema, náuseas y vómitos, calambres musculares, dolor músculo esquelético, diarrea y rash.

El edema, fue periorbitario o de miembros inferiores y fue tratado con diuréticos u otras medidas de soporte, o con la disminución de la dosis de imatinib. La frecuencia del edema superficial severo, varió entre 1,5 y 6%.

Se observaron también una variedad de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos locales o generales que incluyeron derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y rápida ganancia de peso con o sin edema superficial. Estas reacciones parecerían estar relacionadas con la dosis, siendo más comunes en la crisis blástica y en la fase acelerada, donde la dosis fue de 600 mg/día, presentándose con más frecuencia en los ancianos. Son usualmente tratadas con la interrupción del tratamiento o utilizando diuréticos u otras medidas de soporte apropiadas. Algunas de estas reacciones pueden ser serias y llegar a comprometer la vida.

Reacciones adversas, independientemente de la relación con la droga del estudio, que fueron reportadas al menos en el 10% de los pacientes tratados con imatinib¹.

Evento adverso	Todos los grados		CTC grados 3 / 4	
	Imatinib N=551(%)	IFN + ARA-C N=553(%)	Imatinib N=551(%)	IFN + ARA-C N=553(%)
Retención de líquidos	61,7	11,1	2,5	0,9
Edema superficial	59,9	9,6	1,5	0,4
Retención de líquidos (otras) ²	6,9	1,9	1,3	0,6
Náuseas	49,5	61,5	1,3	1,5
Calambres musculares	49,2	11,8	2,2	0,2
Dolor músculo esquelético	47,0	44,8	5,4	8,6
Diarrea	45,4	43,3	3,3	3,2
Rash y términos relacionados	40,1	26,1	2,9	2,4
Fatiga	38,8	67,0	1,8	25,1

Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11.526

Cefalea	37,0	43,3	0,5	3,8
Dolor articular	31,4	38,1	2,5	7,7
Dolor abdominal	36,5	25,9	4,2	3,9
Naso faringitis	30,5	8,8	0	0,4
Hemorragia	28,9	21,2	1,8	1,7
Hemorragia gastrointestinal	1,6	1,1	0,5	0,2
Hemorragia del SNC	0,2	0,4	0	0,4
Mialgias	24,1	38,8	1,5	8,3
Vómitos	22,5	27,8	2,0	3,4
Dispepsia	18,9	8,3	0	0,8
Tos	20,0	23,1	0,2	0,6
Dolor faringo laríngeo	18,1	11,4	0,2	0
Infección en el tracto respiratorio superior	21,2	8,4	0,2	0,4
Vértigo	19,4	24,4	0,9	3,8
Pirexia	17,8	42,6	0,9	3,0
Disminución de peso	15,6	2,6	2,0	0,4
Insomnio	14,7	18,6	0	2,3
Depresión	14,9	35,8	0,5	13,1
Influenza	13,8	6,2	0,2	0,2
Dolor óseo	11,3	15,6	1,6	3,4
Constipación	11,4	14,4	0,7	0,2
Sinusitis	11,4	6,0	0,2	0,2

(1) Todas las reacciones adversas que ocurrieron $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con imatinib independientemente de la sospecha de relación con el tratamiento.

(2) Otras reacciones de retención de líquido incluyen derrame pleural, ascitis, edema de pulmón, derrame pericárdico, anasarca, empeoramiento del edema y retención de líquido - sin otra especificación.

Reacciones adversas independientemente de la relación con la droga del estudio reportado en ensayos clínicos en pacientes con LMC ($\geq 10\%$)¹

Evento adverso	Crisis blástica N = 260		Fase acelerada N = 235		Fase crónica Falla al IFN N = 532	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Retención de líquido	72	11	76	6	69	4
Edema superficial	66	6	74	3	67	2
Retención de líquido (otras) ²	22	6	15	4	7	2
Náuseas	71	5	73	5	63	3
Calambres musculares	28	1	47	0,4	62	2
Dolor músculo esquelético	54	4	58	3	36	2
Diarrea	43	4	57	5	48	3
Hemorragia	53	19	49	11	30	2
Hemorragia SNC	9	7	3	3	2	1
Hemorragia gastrointestinal	8	4	6	5	2	0,4
Dolor músculo esquelético	42	9	49	9	38	2
Fatiga	30	4	46	4	48	1
Rash	36	5	47	5	47	3
Pirexia	41	7	41	8	21	2
Artralgia	25	5	34	6	40	1

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Cefalea	27	5	32	2	36	0,6
Dolor abdominal	30	6	33	4	32	1
Aumento de peso	5	1	17	5	32	7
Tos	14	0,8	27	0,9	20	0
Dispepsia	12	0	22	0	27	0
Mialgias	9	0	24	2	27	0,2
Naso faringitis	10	0	17	0	22	0,2
Astenia	18	5	21	5	15	0,2
Disnea	15	4	21	7	12	0,9
Infección en el tracto respiratorio superior	3	0	12	0,4	19	0
Anorexia	14	2	17	2	7	0
Sudores nocturnos	13	0,8	17	1	14	0,2
Constipación	16	2	16	0,9	9	0,4
Vértigo	12	0,4	13	0	16	0,2
Faringitis	10	0	12	0	15	0
Insomnio	10	0	14	0	14	0,2
Prurito	8	1	14	0,9	14	0,8
Hipocalcemia	13	4	9	2	6	0,8
Neumonía	13	7	10	7	4	1
Ansiedad	8	0,8	12	0	8	0,4
Toxicidad hepática	10	5	12	6	6	3
Rigores	10	0	12	0,4	10	0
Dolor de pecho	7	2	10	0,4	11	0,8
Influenza	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Sinusitis	4	0,4	11	0,4	9	0,4

(1) Todas las reacciones adversas que ocurrieron $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con imatinib independientemente de la sospecha de relación con el tratamiento.

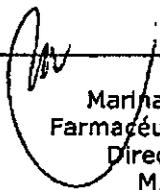
(2) Otras reacciones de retención de líquido incluyen derrame pleural, ascitis, edema de pulmón, derrame pericárdico, anasarca, empeoramiento del edema y retención de líquido - sin otra especificación.

Toxicidad hematológica

Las citopenias, particularmente la neutropenia y trombocitopenia, fueron un hallazgo frecuente en los estudios con Imatinib, particularmente en tratamientos con dosis elevadas (≥ 750 mg, estudio de fase I). Aunque la aparición de citopenias en pacientes con LMC, fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad.

En pacientes con diagnóstico reciente de LMC, las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 y trombocitopenia fue entre 2 y 3 veces mayor en la crisis blástica y fase acelerada, que en la fase crónica. La duración media de los episodios de neutropenia y trombocitopenia varían entre 2 a 3 semanas y 2 a 4 semanas, respectivamente. Estas reacciones pueden ser, usualmente, manejadas con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. En situaciones poco frecuentes requieren la discontinuación permanente del tratamiento.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Grados CTC	Imatinib N = 551		IFN + ARA - C N = 533	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos *				
Neutropenia *	13,1	3,6	20,8	4,5
Trombocitopenia *	8,5	0,4	15,9	0,6
Anemia	3,3	1,1	4,1	0,2
Parámetros bioquímicos				
Aumento de la creatinina	0	0	0,4	0
Aumento de la bilirrubina	0,9	0,2	0,2	0
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	0,2	0	0,8	0
Aumento de las transaminasas	4,7	0,5	7,1	0,4

*p<0.001 (diferencia en las anormalidades entre el grado 3 más 4 en los dos grupos de tratamiento)

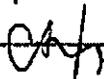
Anormalidades de valores de laboratorio en ensayos clínicos de LMC

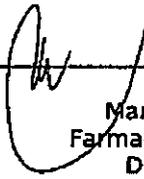
Grados CTC ¹	Crisis blástica N = 260		Fase acelerada N = 235		Fase crónica Falla al IFN N = 532	
	600 mg n = 223 400 mg n = 37		600 mg n = 158 400 mg n = 77		400 mg	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos						
Neutropenia	16	48	23	36	27	9
Trombocitopenia	30	33	31	13	21	< 1
Anemia	42	11	34	7	6	1
Parámetros bioquímicos						
Aumento creatinina	1,5	0	1,3	0	0,2	0
Aumento bilirrubina	3,8	0	2,1	0	0,6	0
Aumento Fosfatasa Alcalina	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
Aumento ALAT	1,9	0	3,0	0	2,3	0
Aumento ASAT	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

1 Grados de CTC: neutropenia: grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/l$, grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$; trombocitopenia: grado 3 $\geq 10 - 50 \times 10^9/l$, grado 4 $< 10 \times 10^9/l$; anemia: hemoglobina $\geq 65 - 80$ g/L, grado 4 < 65 g/L; aumento en la creatinina: grado 3 $> 3-6$ x valor superior normal (VSN); grado 4 > 6 x VSN; aumento bilirrubina: grado 3 $> 3-10$ x VSN, grado 4 > 10 x VSN; aumento en la fosfatasa alcalina: grado 3 $> 5-20$ x VSN, grado 4 > 20 x VSN; aumento ALAT o ASAT: grado 3 $> 5-20$ x VSN, grado 4 > 20 x VSN.

Hepatotoxicidad

En pacientes con LMC, se informó un 5% de aumento severo en los valores de transaminasas o bilirrubina, que usualmente fueron manejadas con disminución de la dosis o Interrupción del tratamiento (la duración media de estos episodios fue de aproximadamente una semana). El tratamiento fue discontinuado en forma permanente por anormalidades hepáticas en menos del 1% de los pacientes con LMC. Un paciente, que estaba tomando paracetamol en forma regular por fiebre, murió por falla hepática aguda. Se reportó, en un ensayo fase II en pacientes con GIST, aumento de ALAT grado 3 o 4 en el 6,8% de los pacientes, mientras que para los valores de ASAT, grado 3 o 4, fue de 4,6%. Se observó aumento en la bilirrubina en el 2,7% de los pacientes.


 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272


 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11.526

4178



Reacciones adversas en la población pediátrica

El perfil de seguridad global en pacientes pediátricos tratados con imatinib (93 niños) fue similar al hallado en estudios con pacientes adultos, excepto el dolor músculo esquelético que fue menos frecuente (20,5%) y el edema periférico que no fue reportado. Las reacciones adversas fueron: náuseas y vómitos, con una incidencia similar a la que se vio en los pacientes adultos. La incidencia de reacciones adversas grado 3/4 fue baja, si bien algunos pacientes experimentaron reacciones adversas en algún momento del estudio.

Reacciones adversas en otras subpoblaciones

En pacientes ancianos (≥ 65 años), con la excepción del edema, que fue más frecuente, no hay evidencia de un aumento en la incidencia o severidad de reacciones adversas. En mujeres se observó un aumento en la frecuencia de neutropenia, como así también de, edema superficial grado 1/2, cefalea, náuseas, rigores, vómitos, rash y fatiga.

Leucemia linfoblástica aguda

Las reacciones adversas fueron similares en los pacientes con LMC Ph+ y LLA Ph+. Las reacciones adversas relacionadas con la droga, que se reportaron en pacientes con LLA Ph+ con mayor frecuencia fueron: náuseas y vómitos leves, diarrea, mialgia, calambres musculares y rash, los que fueron fácilmente manejables. El edema superficial fue un hallazgo común en todos los estudios, siendo descrito principalmente en la zona periorbitaria y en miembros inferiores. Estos edemas, fueron excepcionalmente severos y se pudieron tratar con diuréticos, y otras medidas de soporte, o en algunos pacientes, con la disminución de la dosis de imatinib.

Enfermedad mielodisplásica / mieloproliferativa

Las reacciones adversas independientes de la relación con la droga del estudio, que se reportaron con una frecuencia de al menos el 10% de los pacientes que recibieron imatinib, se muestran en la siguiente tabla.

Evento adverso	N = 7 N (%)
Náuseas	4 (57,1)
Diarrea	3 (42,9)
Anemia	2 (28,6)
Fatiga	2 (28,6)
Calambres musculares	3 (42,9)
Artralgias	2 (28,6)
Edema periorbital	2 (28,6)

Mastocitosis sistémica agresiva

Todos los pacientes con MSA experimentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas fueron: diarrea, náuseas, ascitis, calambres musculares, disnea, fatiga, edema periférico, anemia, prurito,


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



4178

rash e Infección del tracto respiratorio inferior. Ninguno de los 5 pacientes en fase II con MSA discontinuó el estudio por reacciones adversas relacionada a la droga o valores anormales de laboratorio.

Síndrome hipereosinofílico / Leucemia eosinofílica crónica

El perfil de seguridad de Imatinib en los pacientes con SHE / LEC no pareciera ser diferente del observado en otras poblaciones con otras enfermedades hematológicas, como la LMC Ph+. Todos los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa, siendo las más comunes: desórdenes gastrointestinales, cutáneos y músculo esqueléticos. Las anomalías, también fueron frecuentes, como la leucopenia, neutropenia, linfopenia y anemia grado 3 de la CTC.

Dermatofibrosarcoma protuberans

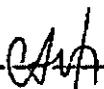
En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas, independientes de la relación con la droga que fueron reportadas al menos en el 10% de los pacientes (12) tratados con imatinib y con diagnóstico de DP.

Evento adverso	N = 12 N (%)
Náuseas	5 (41,7)
Diarrea	3 (25,0)
Vómitos	3 (25,0)
Edema periorbitario	4 (33,3)
Edema facial	2 (16,7)
Rash	3 (25,0)
Fatiga	5 (41,7)
Edema periférico	4 (33,3)
Pirexia	2 (16,7)
Edema en el ojo	4 (33,3)
Aumento en la lacrimación	3 (25,0)
Disnea de ejercicio	2 (16,7)
Anemia	3 (25,0)
Rinitis	2 (16,7)
Anorexia	2 (16,7)

Parámetros hematológicos y bioquímicos en pacientes con DP

Grados del CTC ¹	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos		
Anemia	17	0
Trombocitopenia	17	0
Neutropenia	0	8
Parámetros bioquímicos		
Aumento de la creatinina	0	8

1 Grados de CTC: neutropenia: grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/l$, grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$; trombocitopenia: grado 3 $\geq 10 - 50 \times 10^9/l$, grado 4 $< 10 \times 10^9/l$; anemia: hemoglobina $\geq 65 - 80 \text{ g/L}$, grado 4 $< 65 \text{ g/L}$; aumento en la creatinina: grado 3 $> 3-6 \times \text{VSN}$; grado 4 $> 6 \times \text{VSN}$.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



4178

Tumores del estroma gastrointestinal

GIST Irresecable o metastásico

En ensayo en fase III, la mayoría de los pacientes, experimentaron reacciones adversas al imatinib en algún momento. Las reacciones adversas fueron: edema, fatiga, náuseas, dolor abdominal, diarrea, rash, vómitos, mialgias, anemia y anorexia. En 89 pacientes (5,4%) la droga fue discontinuada por reacciones adversas. Los edemas periorbitarios o en las extremidades inferiores fueron tratados con diuréticos, otras medidas de soporte, o mediante la disminución de la dosis de imatinib. Se reportó edema grado 3/4 en 182 pacientes (11,1%).

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas, independientes de la relación con la droga en estudio, que fueron reportadas con una frecuencia al menos del 10%.

La incidencia global de todos los grados de reacciones adversas y la incidencia de reacciones adversas severas (CTC grado 3 o superior), fueron similares entre la dos ramas de tratamiento, excepto para el edema, que fue más frecuentemente reportado en el grupo que recibió 800 mg.

Evento adverso	Imatinib 400 mg N = 818		Imatinib 800 mg N = 822	
	Todos los grados (%)	Grado 3,4 & 5 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3,4 & 5 (%)
Edema	76,7	9,0	86,1	13,1
Fatiga / letargia, malestar, astenia	69,3	11,7	74,9	12,2
Náuseas	58,1	9,0	64,5	7,8
Dolor abdominal / calambres	57,2	13,8	55,2	11,8
Diarrea	56,2	8,1	58,2	8,6
Rash / descamación	38,1	7,6	49,8	8,9
Vómitos	37,4	9,2	40,6	7,5
Mialgias	32,2	5,6	30,2	3,8
Anemia	32,0	4,9	34,8	6,4
Anorexia	31,1	6,6	35,8	4,7
Toxicidad gastrointestinal (otras)	25,2	8,1	28,1	6,6
Cefalea	22,0	5,7	19,7	3,6
Dolor otros (excluido el dolor relacionado con el tumor)	20,4	5,9	20,8	5,0
Dermatología otros / toxicidad dérmica	17,6	5,9	20,1	5,7
Leucopenia	17,0	0,7	19,6	1,6
Síntomas constitucionales otros	16,7	6,4	15,2	4,4
Tos	16,1	4,5	14,5	3,2
Infección (sin neutropenia)	15,5	6,6	16,5	5,6
Prurito	15,4	5,4	18,9	4,3
Toxicidad neurológica otros	15,0	6,4	15,2	4,9
Constipación	14,8	5,1	14,4	4,1
Renal otros / toxicidad genitourinaria	14,2	6,5	13,6	5,2
Artralgias	13,6	4,8	12,3	3,0
Dísnea	13,6	6,8	14,2	5,6
Fiebre en ausencia de neutropenia (RAN < 1,0 x 10 ⁹ /L)	13,2	6,8	14,2	3,4
Sudoración	12,7	4,6	8,5	2,8
Hemorragia otros	12,3	6,7	13,3	6,1

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Ganancia de peso	12,0	1,0	10,6	0,6
Alopecia	11,9	4,3	14,8	3,2
Dispepsia / esofagitis	11,5	0,6	10,9	0,5
Neutropenia / granulocitopenia	11,5	0,6	10,9	0,5
Rigores / escalofríos	11,0	4,6	10,2	3,0
Vértigo / sensación de mareo	11,0	4,8	10,0	2,8
Aumento de la creatinina	10,8	0,4	10,1	0,6
Flatulencias	10,0	0,2	10,1	0,1
Estomatitis / faringitis (mucositis oral y faríngea)	9,2	5,4	10,0	4,3
Linfopenia	6,0	0,7	10,1	1,9

Anormalidades en las pruebas de laboratorio en pacientes con GIST irresecable o metastático.

Grados CTC ¹	400 mg (n = 73)		600 mg (n = 73)	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Parámetros hematológicos				
Anemia	3	0	8	1
Trombocitopenia	0	0	1	0
Neutropenia	7	3	8	3
Parámetros bioquímicos				
Aumento en la creatinina	0	0	3	0
Disminución de la albúmina	3	0	4	0
Aumento en la bilirrubina	1	0	1	3
Aumento en la fosfatasa alcalina	0	0	3	0
Aumento ASAT	4	0	3	3
Aumento ALAT	6	0	7	1

¹ Grados de CTC: neutropenia: grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/l$, grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$; trombocitopenia: grado 3 $\geq 10 - 50 \times 10^9/l$, grado 4 $< 10 \times 10^9/l$; anemia: hemoglobina $\geq 65 - 80$ g/L, grado 4 < 65 g/L; aumento en la creatinina: grado 3 $> 3-6 \times$ VSN; grado 4 $> 6 \times$ VSN; aumento bilirrubina: grado 3 $> 3-10 \times$ VSN, grado 4 $> 10 \times$ VSN; aumento en la fosfatasa alcalina: grado 3 $> 5-20 \times$ VSN, grado 4 $> 20 \times$ VSN; aumento ALAT o ASAT: grado 3 $> 5-20 \times$ VSN, grado 4 $> 20 \times$ VSN; albúmina: grado 3 < 20 g/l.

GIST - terapia adyuvante

En el estudio 1, la mayoría de los pacientes - tanto en la rama de imatinib, como la de placebo -, experimentaron al menos una reacción adversa durante el ensayo. Las reacciones adversas fueron: diarrea, fatiga, náuseas, edema, disminución de la hemoglobina, rash, vómitos y dolor abdominal. No se reportaron nuevas reacciones adversas en el tratamiento adyuvante del GIST, que no hayan sido previamente reportadas en estudios realizados en pacientes con GIST irresecables o metastáticos. La droga fue discontinuada por reacciones adversas en 57 pacientes (17%) y en 11 pacientes (3%) del grupo que recibió imatinib y placebo respectivamente. Las reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento fueron: edema, disturbios gastrointestinales (náuseas, vómitos, distensión abdominal y diarrea), fatiga, hemoglobina baja y rash.

En el estudio 2, la discontinuación de la terapia por reacciones adversas ocurrió en 15 pacientes (8%) y en 27 pacientes (14%), en la rama de imatinib 12 meses y 36 meses, respectivamente. Las reacciones adversas

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



4178

más comunes fueron: diarrea, fatiga, náuseas, edema, disminución de la hemoglobina, rash, vómitos y dolor abdominal.

Las reacciones adversas, independiente de la relación con la droga del estudio, que fueron reportadas al menos en un 5% de los pacientes, se observan en las siguientes dos tablas. La primera de ella corresponde al estudio 1, y la segunda al estudio 2. No hubo muertes atribuibles al tratamiento con Imatinib en ambos ensayos.

Reacciones adversas independientes de la relación a la droga reportada en el estudio 1 ($\geq 5\%$ de los pacientes tratados con imatinib)¹

Evento adverso	Grados CTC Todos (%)		Grados CTC 3 o mayor (%)	
	Imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)	Imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)
Diarrea	59,3	29,3	3,0	1,4
Fatiga	57,0	40,9	2,1	1,2
Náuseas	53,1	27,8	2,4	1,2
Edema periorbitario	47,2	14,5	1,2	0
Disminución de la hemoglobina	46,9	27,0	0,6	0
Edema periférico	26,7	14,8	0,3	0
Rash (exfoliativo)	26,1	12,8	2,7	0
Vómitos	25,5	13,9	2,4	0,6
Dolor abdominal	21,1	22,3	3,0	1,4
Cefalea	19,3	20,3	0,6	0
Dispepsia	17,2	13,0	0,9	0
Anorexia	16,9	8,7	0,3	0
Aumento de peso	16,9	11,63	0,3	0
Aumento enzimas hepáticas (ALAT)	16,6	13,0	2,7	0
Espasmos musculares	16,3	3,3	0	0
Disminución de los neutrófilos	16,0	6,1	3,3	0,9
Artralgia	15,1	14,5	0	0,3
Disminución del recuento de glóbulos blancos	14,5	4,3	0,6	0,3
Constipación	12,8	17,7	0	0,3
Vértigo	12,5	10,7	0	0,3
Aumento enzimas hepáticas (ASAT)	12,2	7,5	2,1	0
Mialgia	12,2	11,6	0	0,3
Aumento en la creatinina	11,6	5,8	0	0,3
Tos	11,0	11,3	0	0
Prurito	11,0	7,8	0,9	0
Disminución de peso	10,1	5,2	0	0
Hiperglucemia	9,8	11,3	0,6	1,7
Insomnio	9,8	7,2	0,9	0
Aumento en la lacrimación	9,8	3,8	0	0
Alopecia	9,5	6,7	0	0
Flatulencia	8,9	9,6	0	0
Rash	8,9	5,2	0,9	0
Distensión abdominal	7,4	6,4	0,3	0,3
Dolor de espalda	7,4	7,2	0,3	0
Dolor en las extremidades	7,4	7,2	0,3	0
Hipocalemia	7,1	2,0	0,9	0,6

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Depresión	6,8	6,4	0,9	0,6
Edema facial	6,8	1,2	0,3	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	6,5	7,5	0	0
Piel seca	6,5	5,2	0	0
Disgeusia	6,5	2,9	0	0
Dolor en el abdomen superior	6,2	6,4	0,3	0
Neuropatía periférica	5,9	6,4	0	0
Hipocalcemia	5,6	1,7	0,3	0
Leucopenia	5,0	2,6	0,3	0
Disminución en el recuento de plaquetas	5,0	3,5	0	0
Estomatitis	5,0	1,7	0,6	0
Infección del tracto respiratorio superior	5,0	3,5	0	0
Visión borrosa	5,0	2,3	0	0

(1) Todas las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ de los pacientes independientemente de la relación con el tratamiento. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se contabiliza sólo una vez en la categoría de la reacción adversa.

Reacciones adversas independientes de la relación con la droga en estudio. Estudio 2¹

Evento adverso	Grados CTC Todos (%)		Grados CTC 3 o mayor (%)	
	Imatinib 12 meses (n = 194)	Imatinib 36 meses (n = 198)	Imatinib 12 meses (n = 194)	Imatinib 36 meses (n = 198)
Pacientes con al menos un efecto adverso	99,0	100,0	20,1	32,8
Disminución de la hemoglobina	72,2	80,3	0,5	0,5
Edema periorbitario	59,3	74,2	0,5	0,5
Aumento LDH	43,3	60,1	0	0
Diarrea	43,8	54,0	0,5	2,0
Náuseas	44,8	51,0	1,5	0,5
Espasmos musculares	30,9	49,0	0,5	1,0
Fatiga	48,5	48,5	1,0	0,5
Disminución en el recuento de glóbulos blancos	34,5	47,0	2,1	3,0
Dolor	25,8	45,5	1,0	3,0
Aumento de la creatinina	30,4	44,4	0	0
Edema periférico	33,0	40,9	0,5	1,0
Dermatitis	29,4	38,9	2,1	1,5
Aumento ASAT	30,9	37,9	1,5	3,0
Aumento ALAT	28,9	34,3	2,1	3,0
Disminución en el recuento de neutrófilos	24,2	33,3	4,6	5,1
Hipoproteinemia	23,7	31,8	0	0
Infección	13,9	27,8	1,5	2,5
Aumento de peso	13,4	26,8	0	0,5
Prurito	12,9	25,8	0	0
Fiatulencia	19,1	24,7	1,0	0,5
Vómitos	10,8	22,2	0,5	1,0
Dispepsia	17,5	21,7	0,5	1,0
Hipoalbuminemia	11,9	21,2	0	0
Edema	10,8	19,7	0	0,5
Distensión abdominal	11,9	19,2	0,5	0

Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11.526

4178



Cefalea	8,2	18,2	0	0
Aumento lacrimación	18,0	17,7	0	0
Artralgia	8,8	17,2	0	1,0
Aumento fosfatasa alcalina	10,8	16,7	0	0,5
Disnea	6,2	16,2	0,5	1,5
Mialgia	9,3	15,2	0	1,0
Disminución en el recuento de plaquetas	11,3	14,1	0	0
Aumento de la bilirrubina	11,3	13,1	0	0
Disgeusia	9,3	12,6	0	0
Parestesia	5,2	12,1	0	0,5
Visión borrosa	10,8	11,1	1,0	0,5
Alopecia	11,3	10,6	0	0
Disminución del apetito	9,8	10,1	0	0
Constipación	8,8	9,6	0	0
Pirexia	6,2	9,6	0	0
Depresión	3,1	8,1	0	0
Dolor abdominal	2,6	7,6	0	0
Conjuntivitis	5,2	7,6	0	0
Reacciones de fotosensibilidad	3,6	7,1	0	0
Vértigo	4,6	6,6	0,5	0
Hemorragia	3,1	6,6	0	0
Piel seca	6,7	6,1	0,5	0
Nasofaringitis	1,0	6,1	0	0,5
Palpitaciones	5,2	5,1	0	0

(1) Todas las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ de los pacientes independientemente de la relación con el tratamiento. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se contabiliza sólo una vez en la categoría de la reacción adversa.

Datos adicionales a partir de ensayos clínicos múltiples

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante ensayos clínicos:

Desórdenes cardíacos:

Estimados entre 0,1 - 1%: falla cardíaca congestiva, taquicardia, palpitaciones, edema pulmonar.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: arritmia, fibrilación auricular, paroxismo cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Desórdenes vasculares:

Estimados entre 1 - 10%: enrojecimiento, hemorragia.

Estimados entre 0,1 - 1%: hipertensión, hipotensión, frialdad periférica, fenómeno de Raynaud, hematoma.

Test de laboratorio:

Estimados entre 0,1 - 1%: aumento en la CPK sérica, aumento en la LDH.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: aumento amilasa sérica.

Dermatológicos:

Estimados entre 1 - 10%: piel seca, alopecia, edema facial, eritema, reacción de fotosensibilidad.

Estimados entre 0,1 - 1%: dermatitis exfoliativa, erupción bullosa, desórdenes ungueales, púrpura, psoriasis, rash pustular, contusión, aumento en la sudoración, urticaria, equimosis, aumento en la tendencia a las equimosis, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel, onicoclasia, foliculitis, petequias.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Estimados entre 0,01 - 0,1%: rash vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración ungueal, edema angioneurótico, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica.

Desórdenes digestivos:

Estimados entre 1 - 10%: distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, boca seca, gastritis.

Estimados entre 0,1 - 1%: úlcera gástrica, estomatitis, úlcera de boca, eructos, melena, esofagitis, ascitis, hematemesis, queilitis, disfasia, pancreatitis.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: colitis, íleo, enfermedad intestinal inflamatoria.

Desórdenes generales:

Estimados entre 1 - 10%: debilidad, anasarca, escalofríos.

Estimados entre 0,1 - 1%: malestar.

Desórdenes hematológicos:

Estimados entre 1 - 10%: pancitopenia, neutropenia febril.

Estimados entre 0,1 - 1%: trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatías.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: anemia hemolítica, anemia aplásica.

Desórdenes hepatobiliares:

Estimados entre 0,1 - 1%: hepatitis, ictericia.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: falla hepática y necrosis hepática ¹.

Desórdenes de hipersensibilidad:

Estimados entre 0,01 - 0,1%: angioedema.

Infecciones:

Estimados entre 0,1 - 1%: sepsis, herpes simple, herpes zóster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: infección fúngica.

Metabólico & Nutricional:

Estimados entre 1 - 10%: disminución de peso.

Estimados entre 0,1 - 1%: hipofosfatemia, deshidratación, gota, aumento en el apetito, disminución del apetito, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: hipercalemia, hipomagnesemia.

Músculo esquelético:

Estimados entre 1 - 10%: edema en las articulaciones.

Estimados entre 0,1 - 1%: rigidez articular y muscular.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: debilidad muscular, artritis.

Sistema nervioso / Psiquiatría:

Estimados entre 1 - 10%: parestesias, hipoestesias.

Estimados entre 0,1 - 1%: síncope, neuropatía periférica, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria, disminución de la libido, clática, síndrome de piernas inquietas, temblor.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: aumento de la presión intracraneal ¹, estado confusional, convulsiones, neuritis óptica.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Renal:

Estimados entre 0,1 - 1%: falla renal aguda, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria, dolor renal.

Reproductivo:

Estimados entre 1 - 10%: aumento del tamaño mamario, menorragia, disfunción sexual, ginecomastia, disfunción eréctil, menstruaciones irregulares, dolor en el pezón, edema de escroto.

Respiratorio:

Estimados entre 1 - 10%: epistaxis.

Estimados entre 0,1 - 1%: derrame pleural.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, dolor pleurítico, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Sentidos especiales:

Estimados entre 1 - 10%: conjuntivitis, visión borrosa, edema palpebral, hemorragia conjuntival, ojo seco.

Estimados entre 0,1 - 1%: vértigo, tinitus, irritación ocular, dolor de ojo, edema orbitario, hemorragia de la esclerótica, hemorragia retinal, blefaritis, edema macular, pérdida de audición.

Estimados entre 0,01 - 0,1%: papiledema¹, glaucoma, cataratas.

¹ Incluidas algunas muertes.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas durante la fase de farmacovigilancia. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de origen incierto, no se puede estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición de la droga.

Desórdenes del sistema nervioso: edema cerebral¹.

Desórdenes oculares: hemorragia del humor vítreo.

Desórdenes cardíacos: pericarditis, taponamiento cardíaco¹.

Desórdenes vasculares: trombosis / embolia, shock anafiláctico.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: falla respiratorio aguda¹, enfermedad del intersticio pulmonar.

Desórdenes gastrointestinales: íleo / obstrucción intestinal, hemorragia tumoral / necrosis tumoral, perforación gastrointestinal¹, diverticulitis.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: queratosis liquenoide, líquen plano, necrosis tóxica epidérmica, síndrome palmo - plantar.

Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo: necrosis avascular / osteonecrosis de cadera, miopatía / rhabdmiolisis, retardo en el crecimiento de los niños.

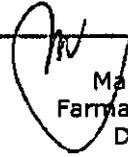
Desórdenes en la reproducción: hemorragia en el cuerpo lúteo, hemorragia quística ovárica.

¹ Incluidas algunas muertes.

Pediatría

Se demostró la seguridad y eficacia del imatinib en niños con LCM Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada.


 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272


 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11.526

No hay datos en niños menores de 2 años.

Como se observó en pacientes adultos, imatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral en pacientes pediátricos, con una C_{max} de 2 a 4 horas. El aclaramiento oral aparente fue similar a los valores de los adultos (11,0 l/hr/m² en niños vs. 10,0 l/hr/m² en adultos), como también una vida media (14,8 horas en niños vs. 17,1 horas en adultos). La dosis en niños, 260 mg/m² y 340 mg/m², alcanzó un ABC similar a la dosis de 400 mg en adultos. La comparación del ABC en el día 8 vs. día 1, con una dosis de 260 mg/m² y 340 mg/m², reveló una acumulación de la droga de 1,5 y 2,2 veces, respectivamente, luego de dosis repetidas. No se reportó un aumento en el ABC del imatinib en forma proporcional con el aumento en la dosis.

Geriatría

En los estudios clínicos realizados en pacientes con LMC, aproximadamente el 20% de estos fueron mayores de 65 años. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad en pacientes mayores de 65 años, comparándolos con pacientes más jóvenes, con la excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia del imatinib fue similar entre pacientes ancianos y jóvenes.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con GIST (irresecable o metastático), el 16% de los pacientes fueron mayores de 65 años. No se comunicaron diferencias en el perfil de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores de 65 años, cuando se comparó con pacientes más jóvenes, pero hay que tener en cuenta, que el número de pacientes fue muy bajo para permitir un análisis formal.

En el estudio de adyuvancia en GIST, 221 pacientes (31%) fueron mayores de 65 años. No se reportaron diferencias en el perfil de seguridad entre los pacientes mayores de 65 años cuando se los comparó con los pacientes menores, a excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia del imatinib fue similar en pacientes mayores de 65 años, comparándolo con pacientes más jóvenes.

Deterioro hepático

Se investigaron los efectos del deterioro hepático sobre la farmacocinética del imatinib y su mayor metabolito, el CGP74588, en 84 pacientes con cáncer y con varios grados de deterioro hepático, en un rango de dosis de imatinib entre 100 a 800 mg. La exposición al imatinib y su metabolito (CGP74588), fue comparable entre los grupos de deterioro hepático leve y moderado con los pacientes con función normal. En la fase de meseta, la mediana de C_{max} /dosis y ABC/dosis para imatinib, aumento cerca del 63% y 45%, respectivamente, en pacientes con deterioro hepático severo comparados con aquellos que tenían función hepática normal. La mediana de C_{max} /dosis y ABC/dosis para el CGP74588, aumentó cerca de un 56% y 55%, respectivamente, en pacientes con deterioro hepático severo comparado con pacientes con función hepática normal.


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

6178



Deterioro de la función renal

Se evaluaron los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética del imatinib en 59 pacientes con cáncer y varios grados de deterioro renal. Se evaluaron los efectos sobre una dosis única y en fase de meseta, con un rango entre 100 y 800 mg/día. La mediana de exposición al imatinib (dosis normalizada de ABC) en pacientes con deterioro renal leve y moderado, aumentó entre 1,5 a 2 veces, comparado con los pacientes con función renal normal. El ABC no aumentó con dosis mayores de 600 mg en pacientes con deterioro renal moderado. Dos pacientes con deterioro renal severo que recibieron dosis de 100 mg/día, su exposición fue similar a aquellos pacientes con función renal normal, que recibieron dosis de 400 mg/día. Es necesaria la disminución de dosis en pacientes con deterioro renal moderado y severo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Es limitada la experiencia clínica con dosis de imatinib mayores de 800 mg. Existen casos aislados de sobredosis en donde el paciente debe ser observado y tomarse las medidas de soporte adecuado.

Sobredosis en adultos: Los eventos que fueron observados en diferentes intervalos de dosis fueron los siguientes:

Entre 1.200 a 1.600 mg (la duración varió en 1 a 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, rash eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

Entre 1.800 a 3.200 mg (hasta 3.200 mg/día, durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento en la CPK, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal.

Única dosis de 6.400 mg, se reportó en la literatura el caso de un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón de la cara, disminución en el recuento de neutrófilos, aumento en las transaminasas.

Entre 8 a 10 g en una única dosis: se reportaron vómitos y dolor gastrointestinal.

Un paciente con crisis blástica experimentó aumento en la creatinina sérica de grado 1, ascitis y aumento en los valores de transaminasas de grado 2 y un aumento de la bilirrubina de grado 3, luego de tomar en forma inadvertida 1.200 mg de imatinib por día durante 6 días. La terapia fue temporariamente suspendida hasta la completa reversión de todas las anormalidades, lo que ocurrió en una semana. El tratamiento se reinició con una dosis de 400 mg/día, sin recurrencia de las reacciones adversas. Otro paciente desarrolló calambres musculares severos luego de una dosis de imatinib de 1.600 mg/día durante 6 días. Luego de la interrupción del tratamiento, se observó la completa resolución de los calambres musculares. Se reinstauró el tratamiento. Otra paciente, a quien se le había indicado una dosis de 400 mg/día, tomó 800 mg de imatinib en el primer día y 1.200 mg en el día 2. El tratamiento fue suspendido, y no se observaron reacciones adversas. La paciente reinició la terapia.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Sobredosis en pediatría

Se reportaron dos pacientes, uno de 3 años que fue expuesto a una dosis de 400 mg, que presentó como reacciones adversas: vómitos, diarrea y anorexia y otro niño, de la misma edad, que fue expuesto a una sola dosis de 980 mg, que tuvo como efectos adversos disminución en el recuento de glóbulos blancos y diarrea.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. A. Posadas: Tel. 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

CLINID® 100 mg: Envases conteniendo 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos. Siendo las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CLINID® 400 mg: Envases conteniendo 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos. Siendo las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protéjase de la humedad.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

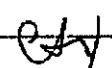
Fax: (54 11) 4016-6222

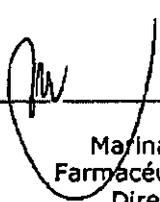
www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°


Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLINID®
Imatinib 100 y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUE ES IMATINIB (CLINID®)?

CLINID® es un medicamento que contiene una sustancia activa, imatinib. Este medicamento actúa inhibiendo el crecimiento anormal de las células en las enfermedades que se mencionan a continuación:

CLINID® está indicado en el tratamiento de los adultos y niños con:

- Leucemia mieloide crónica

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Estas células, usualmente, ayudan al organismo a combatir la infección. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia donde ciertos glóbulos blancos anormales (células mieloides) están fuera de control.

CLINID® está indicado en pacientes adultos con:

- Leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Philadelphia positivo.

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Estas células ayudan a luchar contra las infecciones. La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en donde ciertos glóbulos blancos (linfoblastos) están fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

- Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo

Este es un grupo de enfermedades en donde algunas células de la sangre comienzan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de cierto tipo de estas células en algunos subtipos de ésta enfermedad.

- Síndrome hipereosinofílico / leucemia eosinofílica crónica

AP
BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 19.272

M
Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11528

4178



Existen algunas enfermedades de la sangre, donde, algunas células (eosinófilos) comienzan a crecer fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en ciertos subtipos de esta enfermedad.

- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

GIST es un cáncer del estómago y el intestino. Se origina a partir del crecimiento descontrolado de los tejidos de soporte de esos órganos.

- Dermatofibrosarcoma protuberans.

El dermatofibrosarcoma protuberans es un cáncer de los tejidos por debajo de la piel en donde ciertas células inician un crecimiento fuera de control. Imatinib inhibe el crecimiento de éstas células.

Si Ud. tiene dudas sobre cómo ejerce su acción el imatinib o porqué ésta medicina fue prescrita para Ud., hable con su médico.

ANTES DE USAR ÉSTE MEDICAMENTO

CLINID® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades de la sangre.

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente, aún si ésta difiere de la información general que contiene este prospecto.

No debe recibir éste medicamento si:

- ✓ Si Ud. es alérgico al imatinib o cualquier otro ingrediente de este medicamento. Si ésta situación aplica para Ud., comuníquese con su médico inmediatamente.
- ✓ Si Ud. piensa que es alérgico, pero no está seguro, pregúntele a su médico para obtener consejos.

Consulte a su médico si:

- ✓ Ha tenido o tiene problemas hepáticos, renales o cardíacos.
- ✓ Está en tratamiento con levotiroxina porque su glándula tiroides fue removida.

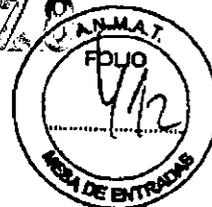
Si éstas situaciones, aplican para Ud., hable con su médico antes de iniciar el tratamiento con CLINID®.

Si durante la terapia con CLINID®, aumenta de peso rápidamente, comuníquese a su médico inmediatamente. Imatinib puede causar que su organismo retenga agua (retención de líquidos severa). Durante el tratamiento con CLINID®, su médico lo controlará en forma regular, para evaluar cómo funciona el medicamento. Ud. será sometido a controles de sangre (análisis) y de peso, regularmente.

Niños y adolescentes

Imatinib se puede usar en niños con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica. No hay experiencia con niños menores de dos años. Existe una limitada experiencia con niños con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia negativo. No hay experiencia en niños con GIST.

4179



Algunos niños y adolescentes, en tratamiento con imatinib, pueden tener un crecimiento menor. Su médico monitoreará el crecimiento del niño / adolescente, durante las visitas.

Otras medicinas e Imatinib

Debe comunicarle a su médico tratante que otras medicinas está tomando, ha consumido recientemente o puede llegar a tomar, incluidas aquellas que puede obtener sin prescripción médica (como paracetamol) o hierbas medicinales (por ejemplo hierba de San Juan). Algunas de estas medicinas, pueden interferir con el efecto del imatinib, cuando se toman al mismo tiempo. Esto puede aumentar o disminuir los efectos del imatinib, teniendo como consecuencia un aumento de los efectos adversos o provocando una disminución en la eficacia del medicamento. Imatinib, puede tener el mismo efecto sobre otras medicinas, aumentar los efectos adversos o disminuir la eficacia. También evite el jugo de pomelos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Debe comunicarle a su médico si está embarazada o en periodo de lactancia, o si piensa que está embarazada o si planea embarazarse, antes de iniciar el tratamiento con CLINID®.

No se recomienda el uso de imatinib durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Imatinib puede producir daños en el bebe. Se deberá discutir con su médico los posibles riesgos del uso de imatinib durante el embarazo.

No se debe amamantar mientras reciba tratamiento con Imatinib.

Manejo y uso de maquinarias

Ud. puede sentir mareos, somnolencia o tener visión borrosa mientras está tomando este medicamento. De ocurrir esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le prescribió CLINID® ya que Ud. padece una seria condición. Imatinib le puede ayudar a tratar esta condición.

Sin embargo, siempre tome ésta medicación exactamente como su doctor le indicó. Consulte con su médico si no está seguro como usar esta medicación.

No suspenda la medicación a menos que su médico se lo indique. Contáctese con éste, si no es capaz de tomar esta medicación como su médico le recetó o Ud. siente que no la necesita más.

Si Ud. está recibiendo tratamiento para el GIST

La dosis de Inicio será de 400 mg (un comprimido por día de CLINID® de 400 mg.).

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Martha P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica.
Directora Técnica
M.P. 11526



Tanto para la leucemia mielocítica crónica como para el GIST, su médico le puede prescribir una dosis mayor o menor, dependiendo de la respuesta que tenga al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg, Ud. debe tomar un comprimido de 400 mg de CLINID® por la mañana y un comprimido de 400 mg de CLINID® por la noche.

Si Ud. está en tratamiento por una leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo:
La dosis de inicio es de 600 mg de CLINID®, un comprimido de 400 mg y dos de 100 mg, una vez por día.

Si Ud. está en tratamiento para un síndrome mieloproliferativo / mielodisplásico: la dosis de inicio es de 400 mg (un comprimido de 400 mg de CLINID®).

Si Ud. está en tratamiento para un síndrome hipereosinofílico / leucemia eosinofílica crónica, la dosis de CLINID® es de 100 mg. Su médico le puede indicar un aumento en la dosis a 400 mg / día.

Si Ud. tiene una dermatofibrosarcoma protuberans, la dosis indicada de CLINID® es de 800 mg día (un comprimido de 400 mg de CLINID® por la mañana y por la noche).

Uso en niños y adolescentes

El médico tratante dirá cuántos comprimidos de CLINID® le debe dar a su hijo. La cantidad total de imatinib dependerá de la condición del niño, el peso corporal y la altura. La dosis total diaria no debe exceder los 800 mg. La dosis se podrá indicar en una sola toma diaria o en forma alternativa, la dosis se puede dividir en dos dosis (la mitad a la mañana y la otra mitad en la noche).

¿Cuándo y cómo tomar CLINID®?

Se debe tomar CLINID® con las comidas. Esto ayudará a proteger a su estómago de la medicación.

Trague los comprimidos enteros con un vaso grande de agua. No aplaste los comprimidos, a menos que tenga alguna dificultad para tragar, en cuyo caso deberá disolver él o los comprimidos en agua sin gas o jugo de manzana agitando en el vaso hasta disolverlos.

¿Cuánto tiempo debo tomar CLINID®?

Ud. debe tomar CLINID® todos los días por el tiempo que su médico le indique.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11528

¿Qué pasa si Ud. toma más Imatinib del que debería?

Si Ud. accidentalmente toma demasiados comprimidos, comuníquese con su médico inmediatamente. Ud. puede requerir atención médica. Lleve el envase de la medicación con Ud.

¿Qué pasa si Ud. olvidó tomar una dosis de imatinib?

Si Ud. olvidó una dosis, tómela tan rápido como se acuerde. Sin embargo, si está cerca del tiempo de la próxima dosis, omita la dosis olvidada. Luego, continúe con el esquema normal. No tome el doble de la dosis para compensar la dosis que se olvidó.

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

EFFECTOS INDESEABLES

Debe informar a su médico inmediatamente, si Ud. nota alguno de los siguientes síntomas:

Muy frecuentes o comunes:

- Rápida ganancia de peso. Imatinib puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención de fluidos severa).
- Signos de infección, como fiebre, escalofríos, úlceras en la boca o dolor en la boca. Imatinib puede disminuir el número de glóbulos blancos, por lo cual Ud. puede tener infecciones más fácilmente.
- Sangrado o hematomas inesperados (sin antecedentes de golpes).

Efectos adversos infrecuentes o raros:

- Dolor de pecho, ritmo cardiaco irregular.
- Tos, dificultad para respirar o dolor al respirar.
- Sensación de signos de mareo, vértigo o desmayo.
- Sensación de malestar (náuseas), con pérdida del apetito, orina de color claro, piel u ojos amarillos.
- Erupciones en la piel, de color rojo con ampollas en los labios, ojos, piel o la boca, descamación de la piel, fiebre, manchas de la piel elevada de color rojo o púrpura, prurito, sensación de quemazón, erupción pustulosa.
- Dolor abdominal severo, sangre en los vómitos, materia fecal u orina, materia fecal negra.
- Disminución severa en el volumen de orina, sensación de sed.
- Sensación de malestar (náuseas), con diarrea o vómitos, dolor abdominal o fiebre.
- Cefalea severa, debilidad o parálisis de los miembros inferiores o cara, dificultad para hablar, pérdida brusca de la conciencia.
- Palidez cutánea, sensación de cansancio y falta de aliento y orina oscura.
- Dolor ocular o deterioro en la visión.
- Dolor en las caderas o dificultad para caminar.

4178



- Dedos de la mano y pie entumecidos o fríos.
- Edema súbito y enrojecimiento de la piel (signos de una infección de la piel, llamada celulitis).
- Dificultad para escuchar.
- Debilidad muscular y espasmos con ritmo cardíaco anormal.
- Moretones.
- Dolor estomacal con sensación de malestar (náuseas).
- Espasmos musculares con fiebre, orina rojo marrón, dolor o debilidad en sus músculos.
- Dolor pélvico en ocasiones con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desmayo por presión arterial baja.
- Náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, enturbiamiento de la orina, cansancio y / o molestias en las articulaciones asociado con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (por ejemplo, el potasio alto, ácido úrico y los niveles de fósforo y los niveles bajos de calcio en la sangre).

Si Ud. padece algunos de los efectos mencionados arriba, consulte con su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy comunes:

- Cefalea y sensación de cansancio.
- Sensación de malestar (náuseas), (vómitos), diarrea o indigestión.
- Rash.
- Calambres musculares o dolor articular, muscular u óseo.
- Hinchazón, como el que puede observarse en los tobillos o edema en los ojos.
- Aumento de peso.

Si alguno de estos llega a ser severo, llame a su médico.

Efectos adversos comunes:

- Pérdida del apetito, pérdida de peso o un disturbio en el sentido del gusto.
- Sensación de malestar o debilidad.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Secreción del ojo con picazón, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o tener visión borrosa.
- Sangrado por la nariz.
- Dolor o hinchazón en el abdomen, flatulencia, pirosis o constipación.
- Picazón.
- Pérdida inusual del cabello o adelgazamiento.
- Adormecimiento de manos y pies.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomado
Farmacéutica
M.N. 15 272


Bioprofarma S.A.
Merina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11328



- Úlceras en la boca.
- Dolor articular y edema.
- Boca seca, piel seca u ojo seco.
- Disminución o aumento de la sensibilidad en la piel.
- Bochornos, escalofríos y sudores nocturnos.

Si algunos de estos efectos, lo afecta en forma severa, comuníquese con su médico.

- El enrojecimiento y / o hinchazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies que pueden ir acompañados de sensación de hormigueo y dolor quemante.
- Disminución en el crecimiento de niños y adolescentes.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN

CLINID® se presenta en comprimidos de 100 mg y 400 mg de mesilato de imatinib.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

- Mantenga ésta medicina fuera de la vista y alcance de los niños.
- Consérvela a temperatura ambiente entre 15 y 30°C
- Almacénela siempre en el envase original, para protegerla de la humedad.
- No la utilice si el envase está dañado o tiene signos de deterioro.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía mail a farmacovigilancia@bioprofarma.com.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.


 BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15 977


 Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526

4178



MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688.
Béccar. San Isidro. Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bloprofarma.com

Fecha última revisión:

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bloprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023316-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **4178**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BIOPROFARMA 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: CLINID

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A. (ELABORACION HASTA EL GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO), ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; Y BIOPROFARMA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), TERRADA 1270, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLINID.



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

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO: PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO PH+ EN FASE CRONICA, TANTO EN POBLACIÓN ADULTA COMO PEDIATRICA, RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA. EN PACIENTES CON LMC, PH+, EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O FASE CRÓNICA, LUEGO DE LA FALLA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. EN PACIENTE PEDIATRICOS CON LMC PH + CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRASNSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES A LA TERAPIA CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS, TALES COMO MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA. EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PH + REFRACTARIOS O CON RECAIDAS. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO (SMD)/ SINDROME MIELOPROLIFERATIVO (SMP), QUE ESTAN ASOCIADOS CON REARREGLO GENÉTICOS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA) SIN LA MUTACION DEL D816V C-KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y/O LEUCEMIA EOSINIFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREENPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECCIÓN DEL ALELO CHIC2



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

DEMOSTRADO POR ANÁLISIS MUTACIONAL O FISH) Y EN PACIENTES CON SÍNDROME HIPEREOSINIFILICO O LEC EN LOS QUE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR FUESE NEGATIVA O DESCONOCIDA. EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DP) IRRESECABLE, RECURRENTE Y/O METASTATICO. EN PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST), METASTATICO MALIGNO Y/O KIT + (CD117) NO RESECABLE. EN PACIENTES ADULTOS CON GIST, KIT + (CD117), LUEGO DE UNA RESECCIÓN COMPLETA CON CRITERIO ADYUVANTE.

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: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 32.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16.25 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 74.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 3.75 mg, LACA FD Y C AZUL N°1 0.16 mg, OPADRY II BLANCO 7.289 mg, LACA D Y C AMARILLO NRO10 0.051 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLINID.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO: PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO PH+ EN FASE CRONICA, TANTO EN POBLACIÓN ADULTA COMO PEDIATRICA, RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA. EN PACIENTES CON LMC, PH+, EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O FASE CRÓNICA, LUEGO DE LA FALLA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. EN PACIENTE PEDIATRICOS CON LMC PH + CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRASNSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES A LA TERAPIA CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS, TALES COMO MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA. EN



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

PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PH + REFRACTARIOS O CON RECAIDAS. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO (SMD)/ SINDROME MIELOPROLIFERATIVO (SMP), QUE ESTAN ASOCIADOS CON REARREGLO GENÉTICOS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA) SIN LA MUTACION DEL D816V C-KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y/O LEUCEMIA EOSINIFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREENPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECCIÓN DEL ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR ANÁLISIS MUTACIONAL O FISH) Y EN PACIENTES CON SÍNDROME HIPEREOSINIFILICO O LEC EN LOS QUE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR FUESE NEGATIVA O DESCONOCIDA. EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DP) IRRESECABLE, RECURRENTE Y/O METASTATICO. EN PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST), METASTATICO MALIGNO Y/O KIT + (CD117) NO RESECABLE. EN PACIENTES ADULTOS CON GIST, KIT + (CD117), LUEGO DE UNA RESECCIÓN COMPLETA CON CRITERIO ADYUVANTE.

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: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 130 mg, ESTEARATO DE



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

MAGNESIO 15 mg, COLORANTE D & C AMARILLO NRO10 LACA 0.204 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 297 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 15 mg,
CROSCARAMELOSA SODICA 65 mg, LACA FD Y C AZUL N°1 0.639 mg, OPADRY
II BLANCO 29.157 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 100, 120
Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 24, 30, 48, 60,
84, 96, 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS
ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30° C PROTEGER DE LA
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BIOPROFARMA S.A. el Certificado N° **57195**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **01 JUL 2013** de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4178

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