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

DISPOSICIÓN Nº 2604

BUENOS AIRES, 03 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012034-12-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 2604

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 transcriptos 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 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

**DISPOSICIÓN Nº 2604**

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 INGERINIB y nombre/s genérico/s IMATINIB MESILATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por INGERICS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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 Nº 2604

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012034-12-9

DISPOSICIÓN Nº: 2604

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2604

Nombre comercial: INGERINIB

Nombre/s genérico/s: IMATINIB MESILATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INGERINIB.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DE UN TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA, EN CRISIS BLASTICA O EN FASE ACELERADA. TUMORES GASTROINTESTINALES DEL

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

2604

ESTROMA (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES TECNICAMENTE O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. LA EFICACIA DE IMATINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y CITOGENÉTICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN OBTENIDAS EN LA LMC, ASI COMO EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA PERCEPTIBLE OBTENIDAS EN LOS GIST. NO HAY ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 60 mg, CROSCARMELOSA SODICA 80 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.4 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 3.16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 148 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 134 mg, CROSPOVIDONA CL 80 mg, OPADRY II 85F 26.44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC AMBAR ANTIACTÍNICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

2604

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INGERINIB.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DE UN TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA, EN CRISIS BLASTICA O EN FASE ACELERADA. TUMORES GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES TECNICAMENTE O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. LA EFICACIA DE IMATINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y CITOGENÉTICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN OBTENIDAS EN LA LMC, ASI COMO EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA PERCEPTIBLE OBTENIDAS EN LOS GIST. NO HAY ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 119.5 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg

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

DE IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 119.5 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 15 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.1 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.79 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 37 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 33.5 mg, CROSPOVIDONA CL 20 mg, OPADRY II 85F 6.61 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC AMBAR ANTIACTÍNICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2604



DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

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

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 2604

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT

2604

A.N.M.A.T. FOLIO 361 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

INGERINIB / IMATINIB MESILATO

Comprimidos Recubiertos

100 mg

Venta bajo receta Industria Argentina Código de Barras Lote Vencimiento

PRESENTACIÓN: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Mesilato de Imatinib | 119.5mg |
| Equivalente a base | 100 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 2,5 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 101 | 37 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 102 | 33,5 mg |
| Croscaramelosa sódica | 20 mg |
| Crospovidona CL | 20 mg |
| Laurilsulfato de sodio | 15 mg |
| Estearato de Magnesio | 2,5 mg |
| Opadry II 85F | 6,61 mg |
| Oxido de Hierro amarillo | 0,79 mg |
| Oxido de Hierro rojo | 0,1 mg |
| Agua destilada | csp |

POSOLOGÍA: Ver prospecto interno.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud . Certificado N°:
INGERICS SA
Avda Tte Gral Donato Alvarez 2574 CABA Tel FAX 01145543596
Director Técnico: Raúl Casaubon Farmacéutico
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda , Prov de Buenos Aires
"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta" Mantener fuera del alcance de los niños.
Conservar a menos de 30 °C al abrigo de la luz en su estuche original.

NOTA: Este mismo rótulo se utilizará para los envases que contengan INGERINIB 100 mg por 12, 15, 20, 25, 30, y 60 comprimidos recubiertos para la venta al publico y 100 120, 200, 240, 360, 500 y 1000 unidades para la venta hospitalaria

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS S.A.

2604

A.N.M.A.T. FOLIO 362 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

INGERINIB / IMATINIB MESILATO

Comprimidos Recubiertos

400 mg

Venta bajo receta Industria Argentina Código de Barras Lote Vencimiento

PRESENTACIÓN: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Mesilato de Imatinib | 478mg |
| Equivalente a base | 400 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 10 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 101 | 148 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 102 | 134 mg |
| Croscaramelosa sódica | 80 mg |
| Crospovidona CL | 80 mg |
| Laurilsulfato de sodio | 60 mg |
| Estearato de Magnesio | 10 mg |
| Opadry II 85F | 26,44 mg |
| Oxido de Hierro amarillo | 3,16 mg |
| Oxido de Hierro rojo | 0.4 mg |
| Agua destilada | csp |

POSOLOGÍA: Ver prospecto interno.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .
Certificado Nº:
INGERICS SA
Avda tte Gral Donato Alvarez 2574 CABA
Tel FAX 01145543596
Director Técnico: Raúl Casaubon Farmacéutico
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda , Prov de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente Certificado Nº

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta" Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a menos de 30 °C al abrigo de la luz en su estuche original.

NOTA: Este mismo rótulo se utilizará para los envases que contengan INGERINIB 400 mg por 12, 15, 20, 25, 30, y 60 comprimidos recubiertos para la venta al publico y 100 120, 200, 240, 360, 500 y 1000 unidades para la venta hospitalaria

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS, S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 366 MESA DE ENTRADAS

*Proyecto de Prospecto*

***INGERINIB***

***IMATINIB (como Imatinib Mesilato 119.5 mg) 100 mg***

***IMATINIB (como Imatinib Mesilato 478.00 mg) 400 mg***

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Industria Argentina**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Comprimidos Recubiertos**

Fórmulas Cualicuantitativas

INGERINIB comprimidos recubiertos 100 mg.

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Mesilato de Imatinib | 119.5mg |
| Equivalente a base | 100 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 2,5 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 101 | 37 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 102 | 33,5 mg |
| Croscaramelosa sódica | 20 mg |
| Crospovidona CL | 20 mg |
| Laurilsulfato de sodio | 15 mg |
| Estearato de Magnesio | 2,5 mg |
| Opadry II 85 F | 6,61 mg |
| Oxido de Hierro amarillo | 0,79 mg |
| Oxido de Hierro rojo | 0,1 mg |
| Agua destilada | csp |

INGERINIB comprimidos recubiertos 400 mg.

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Mesilato de Imatinib | 478mg |
| Equivalente a base | 400 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 10 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 101 | 148 mg |
| Celulosa Microcristalina pH 102 | 134 mg |
| Croscaramelosa sódica | 80 mg |
| Crospovidona CL | 80 mg |
| Laurilsulfato de sodio | 60 mg |
| Estearato de Magnesio | 10 mg |
| Opadry II 85 F | 26,44 mg |

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICE S.A.

2604
A.N.M.A.T.
FOLIO
367
MESA DE ENTRADAS

| | |
|---|---|
| Oxido de Hierro amarillo | 3,16 mg |
| Oxido de Hierro rojo | 0.4 mg |
| Agua destilada | |

**Acción terapéutica:** Antineoplásico .

**Código ATC: L01XE01**

**Propiedades farmacológicas:**
Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa que inhibe en forma potencial la Bcr-Abl tirosinasa en los niveles in vitro, celular e in vivo.
El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células leucémicas nuevas de la LMC cromosoma Philadelphia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).
In vivo el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.
In vitro, el Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales estromales gastrointestinales (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit. El KIT es una glicoproteína de transmembrana con actividad de tirosina quinasa, y es el receptor del factor de células madre o stem cell factor (SCF) y forma parte de la familia de receptores de tirosina quinasa tipo III, estrechamente relacionado con PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) El Imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa, por ende inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y SCF.

**Propiedades farmacocinéticas:**
Absorción: La biodisponibilidad absoluta de la formulación es de 98%. El coeficiente de variación para el área bajo la curva (ABC) del imatinib en plasma está en el rango de 40-60% después de una dosis oral. Cuando se administró con una comida rica en grasas, el índice de absorción de imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en la Cmáx y prolongación de tmáx de 1.5 horas), con una pequeña reducción del ABC (7.4%) comparado con condiciones de ayunas.
Distribución: Con base en los experimentos in vitro, en concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue aproximadamente de 95%,

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS. S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 368 MESA DE ENTRADAS

principalmente en albúmina y alfa-ácido-glucoproteína, con una pequeña unión a lipoproteínas.

Metabolismo: El principal metabolito circulante en humanos es la piperacina N-desmetilado, el cual muestra in vitro una potencia similar a la del compuesto inicial. El ABC plasmático para este metabolito fue tan sólo de 16% del ABC para imatinib.

Eliminación: Con base en la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado con C14, aproximadamente 81% de la dosis se eliminó en 7 días en las heces (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis).

Imatinib inalterado alcanzó 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática: Después de la administración oral, el t½ es de aproximadamente 18 horas, sugiriendo que es apropiada una dosis de una vez al día.

El aumento del AUC promedio con mayor dosis es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25-1000 mg de imatinib después de su administración oral. No se observan cambios en la cinética de imatinib a dosis repetidas y la acumulación es de 1.5-2.5 veces en estado estable cuando se dosifica una vez al día.

Datos Farmacocinéticos para poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada Se observa un efecto pequeño de la edad en el volumen de distribución (aumento de 12% en pacientes > 65 años).

No se considera que este cambio sea clínicamente significativo.

El efecto del peso corporal en la depuración del imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg la depuración promedio esperada es de 8.5 l/h a 11.8 l/h.

Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste a la dosis con base en el peso corporal. El sexo de los individuos no afecta la cinética de imatinib.

*Farmacocinética en niños:* A semejanza de lo que sucede en los pacientes adultos, el imatinib se absorbe de forma rápida al ser administrado por vía oral a pacientes pediátricos

*Deterioro de la función renal:* Imatinib y sus metabolitos no se excretan en un grado significativo por vía renal.

Puede esperarse que la exposición a imatinib aumente si se deteriora la función hepática. IMATINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. (Véase Precauciones generales).

**Indicaciones terapéuticas:**

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INSERIBS. S.A.

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

IMATINIB está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de:

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

-Tumores gastrointestinales del estroma (GIST) malignos, no resecables técnicamente o metastásicos kit (CD117) positivos.

La eficacia de IMATINIB se basa en los porcentajes de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión obtenidas en la LMC, así como en los porcentajes de respuesta perceptible obtenidas en los GIST (véase Farmacocinética y Farmacodinamia, Propiedades farmacocinéticas).

No hay ensayos clínicos controlados que demuestren un aumento de la sobrevida.

**Posología y forma de administración:**

Vía de administración: Oral

Ingerinib debe tomarse con alimentos y con un vaso grande con agua para minimizar el riesgo de molestias gastrointestinales.

La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con LMC o tumores gastrointestinales de estroma respectivamente.

Dosificación en LMC: La dosis recomendada de IMATINIB es de 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica y 600 mg/día para pacientes en fase acelerada o crisis blástica. La dosis prescrita debe administrarse en forma oral, una vez al día con un alimento y un vaso grande con agua. Si los pacientes no pueden tragar el comprimido pude partírselo o bien disolverse en un vaso con agua no gasificada o con jugo de manzana.

Dado que los estudios en animales han indicado toxicidad en la reproducción, y teniendo en cuenta que se desconocen los riesgos para el feto humano, se debe aconsejar a las mujeres en edad de procrear que, cuando abran el blister, manipulen su contenido con precaución y que eviten el contacto con los ojos o la inhalación del polvo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). Después de haber manipulado los comprimidos se deben lavar las manos.

El tratamiento debe continuarse durante todo el tiempo que el paciente continúe presentando beneficio.

El aumento de la dosis de 400 mg a 600 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica o de 600 mg a un máximo de 800 mg (administrada como 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse ante la ausencia de reacciones medicamentosas adversas severas y neutropenia no

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERIOS, S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 370 MESA DE ENTRADAS

relacionada con leucemia severa o trombocitopenia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); fracaso para alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, pérdida de la respuesta hematológica previamente alcanzada.

La dosis en niños debe adaptarse a la superficie corporal (mg/m²). En los niños con LMC en fase crónica o avanzada se recomienda administrar dosis diarias de 260 mg/m² o de 340 mg/m², respectivamente. No obstante, la dosis diaria total de un niño no debe exceder de las dosis equivalentes de los adultos iguales a 400 y 600 mg, respectivamente. Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en dos tomas, una matutina y la otra vespertina. La recomendación posológica recomendada se basa en la actualidad en un pequeño número de pacientes pediátricos (véase Farmacocinética y farmacodinamia). No se tienen antecedentes del uso de IMATINIB en niños menores de 3 años.

Dosificación en GIST: La dosis recomendada de IMATINIB es 400 mg/día para pacientes con GIST maligno, metastásico y/o técnicamente no resecable.

Puede considerarse una dosis mayor de 400 mg a 600 mg ante la ausencia de reacciones medicamentosas adversas, si las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

El tratamiento con IMATINIB en pacientes con GIST debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad.

Ajustes en la dosis por reacciones adversas en pacientes con LMC y GIST:

Reacciones adversas no hematológicas: Si una reacción adversa no hematológica severa se desarrolla con el uso de IMATINIB, debe suspenderse el tratamiento hasta que se haya resuelto el evento. Subsecuentemente, puede reanudarse el tratamiento según sea adecuado, dependiendo de la severidad inicial del evento.

Si ocurren elevaciones en bilirrubina > 3 x el límite institucional normal (LINS) o en transaminasas hepáticas > 5 x el LINS, IMATINIB debe retirarse hasta que los niveles de bilirrubina hayan regresado a < 1.5 x el LINS y los niveles de transaminasas a < 2.5 x el LINS. El tratamiento con IMATINIB puede luego proseguir con una dosis diaria reducida. En los adultos, la dosis se debe disminuir de 400 a 300 mg o de 600 a 400 mg, y en los niños de 260 a 200 mg/m²/día o de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas: Se recomienda la reducción a la dosis o interrupción terapéutica para la neutropenia y trombocitopenia severas conforme se indica a continuación

Ajustes a la dosis para neutropenia y trombocitopenia:

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

LMC fase crónica y GIST CAN < 1.0 x 109/l y/o Interrumpir IMATINIB hasta que el CAN sea 1.5 x $10^9$/l y las (dosis inicial, 400 mg) plaquetas < 50 x $10^9$/l. plaquetas 75 x $10^9$/l.

Reanudar el tratamiento con IMATINIB a dosis de 400 mg.

En el caso de recurrencia de CAN < 1.0 x $10^9$/l y/o plaquetas < 50 x $10^9$/l, repetir el paso 1 y reanudar IMATINIB a dosis reducidas de 300 mg.

LMC fase acelerada y crisis 1 CAN < 0.5 x $10^9$/l y/o Revisar si la citopenia se relaciona con la leucemia (aspirado o blástica (dosis inicial, 600 mg) plaquetas < 10 x $10^9$/l biopsia de médula ósea).

Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de IMATINIB a 400 mg.

Si persiste la citopenia por 2 semanas, reducir subsecuentemente a 300 mg.

Si persiste la citopenia por 4 semanas y todavía no se relaciona con la leucemia, interrumpir IMATINIB hasta que CAN sea 1 x $10^9$/l y las plaquetas 20 x $10^9$/l, después reanudar el tratamiento con 300 mg.

CAN = Cuenta absoluta de neutrófilos.

**POBLACIONES ESPECIALES:**

Niños: No se tienen antecedentes del uso de IMATINIB en niños menores de 3 años.

Insuficiencia hepática: Dado que no se condujeron estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con función hepática disminuida, no pudo darse una opinión específica con respecto al ajuste de la dosis. Debido a que IMATINIB se metaboliza principalmente en el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB aumente si se deteriora la función hepática y debe utilizarse IMATINIB con precaución en pacientes con deterioro hepático.

Insuficiencia renal: El imatinib y sus metabolitos no son excretados en forma considerable por el riñón. Debido a que el aclaramiento renal de imatinib es insignificante, no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda tener precaución en insuficiencia renal severa.

Pacientes ancianos: No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes relacionadas con la edad en estudios clínicos que incluyeron a más del 20% de pacientes de 65 años o más. No es necesaria una recomendación de dosis especifica en ancianos.

**Contraindicaciones:**

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

Farm. PAULO E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS. S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 372 MESA DE ENTRADAS

Debido a que no se tienen antecedentes del uso de IMATINIB en niños menores de 3 años no se recomienda el empleo de este medicamento en ese grupo de pacientes.
Dado que los estudios en animales han indicado toxicidad en la reproducción, y teniendo en cuenta que se desconocen los riesgos para el feto humano, se debe aconsejar a las mujeres embarazadas que comuniquen su estado al médico antes de iniciar este tratamiento. El profesional evaluará la relación riesgo beneficio respecto del momento de comenzar el tratamiento.
Lactancia: Se desconoce si imatinib se excreta en la leche humana. En animales, imatinib y/o sus metabolitos se excretaron en gran medida en la leche. Por lo tanto,el médico debe evaluar asi las pacientes que están amamantando deben o no iniciar el tratamiento con Imatinib.

**Advertencias y precauciones :**
IMATINIB debe tomarse con alimentos y con un vaso grande con agua para minimizar el riesgo de molestias gastrointestinales.
Cuando se administra IMATINIB con otros medicamentos, hay un potencial de interacciones medicamentosas (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).
Un paciente que estuvo tomando paracetamol regularmente por fiebre, murió de insuficiencia hepática. A pesar de que en la actualidad se desconoce la etiología, debe tenerse cuidado especial al utilizar paracetamol.
Puede esperarse que la exposición a IMATINIB aumente si se deteriora la función hepática y deberá utilizarse IMATINIB con precaución en pacientes con deterioro hepático. No puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis dado que no se han realizado actualmente estudios clínicos con IMATINIB en pacientes con deterioro de la función hepática. No debe utilizarse IMATINIB en pacientes con deterioro hepático severo, a menos que sea indispensable. En estos casos, las biometrías hemáticas y enzimas hepáticas deben monitorearse con cuidado
La incidencia de retención severa de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) se han reportado en aproximadamente 1-2% de los pacientes bajo tratamiento con IMATINIB,por lo tanto, se recomienda pesar a los pacientes en forma regular. Deberá investigarse cuidadosamente un aumento rápido inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de cuidado de apoyo adecuadas.
Hemorragia gastrointestinal (GI) ( 5 %) y hemorragias en los sitios del tumor. ( 2 %)

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 233 MESA DE ENTRADAS

Las hemorragias tumorales han sido intraabdominales o intrahepáticas, dependiendo de la ubicación anatómica de las lesiones tumorales. Los sitios GI del tumor pueden haber contribuido a reportes de sangrado GI en esta población de pacientes.

Manejo de maquinaria de precisión y vehículos: Aunque no se han recibido informes al respecto, se debe prevenir a los pacientes de la posible manifestación de efectos secundarios, como mareo o vista borrosa, durante el tratamiento con IMATINIB .
Así pues, debe aconsejarse cautela a la hora de conducir vehículos u operar máquinas de precisión.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

*Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de IMATINIB* :
Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.
No hubo un aumento considerable en la exposición a imatinib (la Cmáx promedio y el ABC de imatinib aumentaron 26 y 40%, respectivamente) cuando se coadministra con una sola dosis de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Debe tenerse cuidado al administrar IMATINIB con inhibidores de la familia de CYP3A4.

*Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB* :
Las sustancias que son inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib. La medicación que induce CYP3A4 (ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a IMATINIB .
En los pacientes en que la rifampicina u otros inductores de CYP3A4 estén indicados, se han de considerar otras opciones terapéuticas con un menor potencial de inducción enzimática.

*Medicamentos que pueden tener su concentración plasmática alterada por IMATINIB* :
IMATINIB aumenta la Cmáx promedio y el ABC de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3.5 veces, respectivamente, indicando una inhibición de CYP3A4 por imatinib. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre IMATINIB con sustratos del CYP3A4 con una estrecha ventana terapéutica (ejemplo, ciclosporina o pimozida) y debe pervenirse a los pacientes evitar o restringir el uso de medicamentos de libre venta y de prescripción que contengan paracetamol.
IMATINIB puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 (por ejemplo, triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERIOS S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 374 MESA DE ENTRADAS

canales de calcio de dihidropiridina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA, por ejemplo, estatinas, etc.).

IMATINIB también inhibe la actividad de CYP2C9 y CYP2C19 in vitro. La prolongación del Tiempo de Protrombina se observó después de la coadministración con warfarina. Por lo tanto, cuando se administran cumarinas, es necesario el monitoreo del TP a corto plazo al inicio y al final de la terapia con IMATINIB y cuando se altera la dosificación. De igual forma, debe considerarse el uso de heparina de bajo peso molecular.
IMATINIB inhibe in vitro la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citrocromo P-450 a concentraciones similares a aquellas que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 se aumenta de manera potencial cuando se coadministra con IMATINIB . Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda tener precaución.

**Mutagenicidad. Carcinogenicidad. Teratogenicidad. Efectos sobre la fertilidad**
IMATINIB se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Los órganos blanco, asociados con la acción farmacológica del imatinib, incluyeron la médula ósea, sangre periférica, tejidos linfoides, gónadas y tracto gastrointestinal.
Otros órganos blanco incluyen el hígado y el riñón. IMATINIB fue embriotóxico y teratogénico en ratas.
No se han realizado estudios de carcinogénesis.

**Embarazo y lactancia**
Embarazo: No existen datos precisos sobre el uso de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo potencial para el feto. IMATINIB no debe utilizarse durante el embarazo, excepto cuando sea claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto. Debe recomendarse a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.
Lactancia: Se desconoce si imatinib se excreta en la leche humana. En animales, imatinib y/o sus metabolitos se excretaron en gran medida en la leche. Por lo tanto, las mujeres que estén tomando IMATINIB no deben amamantar a sus hijos.

**Advertencias especiales**

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS S.A.

S.A.N.M.A.T. FOLIO 325 MESA DE ENTRADAS

No se use en el embarazo ni en la lactancia.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en hematología y oncología con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

**Pruebas de laboratorio:**
Durante el tratamiento con Imatinib es necesario efectuar con regularidad hemogramas completos
Hematología: En citopenias por LMC, particularmente neutropenia y trombocitopenia, se han encontrado de manera constante en todos los estudios, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas 750 mg (estudio fase 1). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la etapa de la enfermedad. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de grado 3 ó 4 (CAN < 1.0 x $10^9$/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x $10^9$/l) fue entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenia y trombopenia, respectivamente) que la de los pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica (14% neutropenia y 7% trombopenia). En la LMC de fase crónica recientemente diagnosticada se observó trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x $10^9$/l) y neutropenia grado 4 (CAN < 0.5 x $10^9$/l) en 2% y en menos de 1% de pacientes, respectivamente. La duración promedio de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pueden ser tratados por lo general con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con IMATINIB , pero en casos raros puede llevar a la descontinuación permanente del tratamiento.
En pacientes con GIST, el 3.4% y 0.7% de los pacientes reportaron anemia grados 3 y 4, respectivamente, y puede haber estado relacionada con sangrado GI o intratumoral en al menos algunos de estos pacientes. Se observó neutropenia grados 3 y 4 en 4.1% y 3.4% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia grado 3 en 0.7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia grado 4. Las disminuciones en leucocitos y recuentos de neutrófilos ocurrió principalmente durante las primeras 6 semanas de terapia, con valores que permanecieron relativamente estables después.
Bioquímica: La elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina fue poco común (< 3% de los pacientes) y se manejó generalmente con reducción o interrupción de la dosis (la duración promedio de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0.5% de los pacientes el tratamiento se descontinuó de forma permanente debido a anormalidades de las pruebas hepáticas de laboratorio. Sin embargo, un paciente en fase acelerada murió de

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGEBICS S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 376 MESA DE ENTRADAS

insuficiencia hepática aguda en el cual no pudo descartarse formalmente la interacción medicamentosa con dosis elevadas de paracetamol.

Otras alteraciones de las pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento con IMATINIB deben realizarse regularmente biometrías hemáticas completas. El tratamiento con IMATINIB de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia y trombocitopenia. Sin embargo,

la presencia de estas citopenias depende de la etapa de la enfermedad que se esté tratando y son más frecuentes en pacientes con LMC en fase acelerada o con crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica. El tratamiento con IMATINIB puede ser interrumpido o la dosis reducida, conforme se recomienda en Dosis y vía de administración.

La función hepática (transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina) se debe monitorear de manera regular en pacientes que estén recibiendo IMATINIB , como se recomienda en Dosis y vía de administración y en Reacciones adversas. Estas anormalidades de laboratorio deben controlarse interrumpiendo y/o reduciendo el tratamiento con

IMATINIB y sus metabolitos no se excretan por vía renal en un grado significativo. Se sabe que la depuración de creatinina se reduce con la edad y que esta última no afecta de forma considerable la cinética de IMATINIB . Sin embargo, no puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis, dado que no se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro en la función renal.

**Reacciones adversas:**

Los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o GIST maligno en etapas avanzadas pueden tener múltiples condiciones clínicas confusas que pueden hacer difícil la evaluación de la causalidad de los eventos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la coadministración de numerosos medicamentos.

IMATINIB fue generalmente bien tolerado a una dosis oral diaria crónica en pacientes con LMC. En su mayoría, los pacientes experimentaron eventos adversos en algún momento, pero casi todos fueron de grado leve a moderado y en los estudios clínicos se observó descontinuación del medicamento por eventos adversos relacionados con el medicamento sólo en 1% de los pacientes en fase crónica, 2% de los pacientes en fase acelerada y 5% de los pacientes en crisis blástica.

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con LMC y GIST, con dos excepciones. Hubo menos mielosupresión y la hemorragia intratumoral se observó sólo en la población con GIST. Los eventos adversos relacionados con el

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERIOS S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 377 MESA DE ENTRADAS

medicamento más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea, mialgia y calambres musculares leves y rash, que fueron fácilmente tratables. Un hallazgo común en todos los estudios fueron edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de extremidades inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de apoyo o reduciendo la dosis de IMATINIB en algunos pacientes.

Diversos efectos adversos como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritos en forma conjunta como "retención de líquidos". Estos eventos normalmente pueden manejarse interrumpiendo el tratamiento con IMATINIB y con diuréticos u otras medidas terapéuticas apropiadas. Sin embargo, algunos de estos eventos pueden ser serios o amenazantes para la vida y un paciente con crisis blástica murió con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal. No hubo hallazgos especiales sobre la seguridad del medicamento en los ensayos clínicos con pacientes pediátricos.

A continuación se detallan las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por clase de sistemas orgánicos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1,000, > 1/100), raros (> 1/1,000).

Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.

Trastorno del sistema circulatorio y linfático: Muy frecuentes : neutropenia, trombocitopenia, anemia. Frecuentes: neutropenia febril. Poco frecuentes: pancitopenia, depresión de médula ósea.

Trastorno del metabolismo y nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipocalcemia, mayor apetito, disminución del apetito, gota, hipopotasemia. Raros: hipercalcemia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: depresión, ansiedad, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio. Poco frecuentes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, pérdida de la memoria, hipoestesia. Raros: Edema cerebral, incremento de la presión intracraneal.

Trastornos oculares: Frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, vista borrosa. Poco frecuentes: irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital. Raros: edema macular, papiledema, hemorragia retiniana.

Trastornos auditivos y laberínticos: Poco frecuentes: vértigo, tinnitus.

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS. S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 378 MESA DE ENTRADAS

Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, taquicardia.
Trastornos vasculares: Poco frecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, rubefacción, enfriamiento periférico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: epistaxis, disnea. Poco frecuentes: tos, derrame pleural, dolor faringolaríngeo.
Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náusea, vómito, diarrea, dispepsia y dolor abdominal. Frecuentes: distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, eructo, sequedad de boca. Raros: colitis.
Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: enzimas hepáticas elevadas. Poco frecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia. Raros: insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis, eccema, rash. Frecuentes: edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudación nocturna. Poco frecuentes: petequia, contusión, aumento de la sudación, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queilitis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas. Raros: angioedema, exantema vesicular, síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos musculosqueléticos del tejido conectivo y óseo: Muy frecuentes: espasmos y calambres musculares, dolor musculosquelético. Frecuentes: tumefacción de las articulaciones. Poco frecuentes: ciática, rigidez articular y muscular.
Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: insuficiencia renal, dolor renal, micción frecuente, hematuria.
Trastornos del sistema reproductor y mamarios: Poco frecuentes: ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal, menorragia, dolor del pezón, disfunción sexual.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Muy frecuentes: retención de líquidos y edema, fatiga. Frecuentes: pirexia, debilidad, escalofríos. Poco frecuentes: malestar, hemorragia. Raros: anasarca.
Otros: Frecuentes: aumento de peso. Poco frecuentes: aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatinina-fosfocinasa sanguínea, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea.

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS, S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 374 MESA DE ENTRADAS

**Sobredosificación:**

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se tienen datos escasos con la administración de dosis superiores a 800 mg. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente y se deben tomar las medidas de apoyo que corresponda.

En caso de sobredosis accidental, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

*** Centro de Referencia Toxicológica Centro de Intoxicaciones:**
***Marque (011) si reside en el interior del país: 4962-2247 ó 4962-6666***
*** Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:**
***Marque (011) si reside en el interior del país: 4801-5555***

Precauciones especiales de conservación : Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

Presentaciones:

INGERINIB 100 mg y 400 mg se presenta envases conteniendo 10, 12, 15, 20, 25, 30, y 60 comprimidos recubiertos para la venta al publico y 100 120, 200, 240, 360, 500 y 1000 unidades para la venta hospitalaria

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

*MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .
Certificado Nº:
INGERICS SA
Avda tte Gral Donato Alvarez 2574 CABA
Tel FAX 01145543596
Director Técnico: Raúl Casaubon Farmacéutico
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda , Prov de Buenos Aires
Fecha última revisión: Julio 2012

Farm. RAUL E. CASAUBON
DIRECTOR TECNICO
INGERICS S.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012034-12-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2604, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por INGERICS 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: INGERINIB

Nombre/s genérico/s: IMATINIB MESILATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INGERINIB.

Clasificación ATC: L01XE01.

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

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DE UN TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA, EN CRISIS BLASTICA O EN FASE ACELERADA. TUMORES GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES TECNICAMENTE O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. LA EFICACIA DE IMATINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y CITOGENÉTICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN OBTENIDAS EN LA LMC, ASI COMO EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA PERCEPTIBLE OBTENIDAS EN LOS GIST. NO HAY ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 60 mg, CROSCARMELOSA SODICA 80 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.4 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 3.16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 148 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 134 mg, CROSPOVIDONA CL 80 mg, OPADRY II 85F 26.44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC AMBAR ANTIACTÍNICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INGERINIB.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) POSITIVA PARA CROMOSOMA PHILADELFIA EN FASE CRONICA DESPUES DEL FRACASO DE UN TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA, EN CRISIS BLASTICA O EN FASE ACELERADA. TUMORES GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA (GIST) MALIGNOS, NO RESECABLES TECNICAMENTE O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. LA EFICACIA DE IMATINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y CITOGENÉTICA

GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN OBTENIDAS EN LA LMC, ASI COMO EN LOS PORCENTAJES DE RESPUESTA PERCEPTIBLE OBTENIDAS EN LOS GIST. NO HAY ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 119.5 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 119.5 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 15 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.1 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.79 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 37 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 33.5 mg, CROSPOVIDONA CL 20 mg, OPADRY II 85F 6.61 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC AMBAR ANTIACTÍNICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, 100, 120, 200, 240, 360, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SIETE ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a INGERICS S.A. el Certificado Nº 57116, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 03 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2604

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.