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

DISPOSICIÓN Nº 2669

BUENOS AIRES, 07 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001770-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO 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 2669

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 N° 2669

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 DATUR y nombre/s genérico/s IMATINIB (COMO MESILATO), la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO 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 N° 2669

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:1-0047-0000-001770-11-0

DISPOSICIÓN Nº: 2669

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: 2669

Nombre comercial: DATUR

Nombre/s genérico/s: IMATINIB (COMO 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: DATUR.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC), CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (Ph +) (bcr-abl) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON LMC Ph + EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O EN FASE CRÓNICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC Ph + RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA, O

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

AQUELLOS EN LOS QUE LA ENFERMEDAD SE PRESENTA LUEGO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE O SON RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. NO HAY ESTUDIOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS TALES COMO LA MEJORA DE LA ENFERMEDAD RELACIONADAS A LOS SÍNTOMAS O EL AUMENTO DE LA SOBREVIDA. TAMBIÉN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON KIT (CD117) POSITIVOS NO RESECABLES Y/O CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS.

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: DIOXIDO DE SILICIO 0.90 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.75 mg, TALCO 0.268 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.430 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.272 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 43.1 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.483 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.026 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.172 mg, CROSPOVIDONA 18.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC/ACLAR CRISTAL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180

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

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DATUR.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC), CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (Ph +) (bcr-abl) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON LMC Ph + EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O EN FASE CRÓNICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC Ph + RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA, O AQUELLOS EN LOS QUE LA ENFERMEDAD SE PRESENTA LUEGO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE O SON RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. NO HAY ESTUDIOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS TALES COMO LA MEJORA DE LA ENFERMEDAD RELACIONADAS A LOS SÍNTOMAS O EL AUMENTO DE LA SOBREVIDA. TAMBIÉN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON KIT (CD117) POSITIVOS NO RESECABLES Y/O CON TUMORES

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

DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS.

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: DIOXIDO DE SILICIO 3.6 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 1.073 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.718 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.087 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 172.4 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.932 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.103 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.687 mg, CROSPOVIDONA 73 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC/ACLAR CRISTAL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2669

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 2669

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001770-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2669, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO 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: DATUR

Nombre/s genérico/s: IMATINIB (COMO 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: DATUR.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE

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

PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC), CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (Ph +) (bcr-abl) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON LMC Ph + EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O EN FASE CRÓNICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC Ph + RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA, O AQUELLOS EN LOS QUE LA ENFERMEDAD SE PRESENTA LUEGO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE O SON RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. NO HAY ESTUDIOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS TALES COMO LA MEJORA DE LA ENFERMEDAD RELACIONADAS A LOS SÍNTOMAS O EL AUMENTO DE LA SOBREVIDA. TAMBIÉN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON KIT (CD117) POSITIVOS NO RESECABLES Y/O CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS.

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: DIOXIDO DE SILICIO 0.90 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.75 mg, TALCO 0.268 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.430 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.272 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 43.1 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.483 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.026 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.172 mg, CROSPOVIDONA 18.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC/ACLAR CRISTAL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DATUR.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC), CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (Ph +) (bcr-abl) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON LMC Ph + EN CRISIS BLÁSTICA, FASE ACELERADA O EN FASE CRÓNICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA. PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC Ph + RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA, O AQUELLOS EN LOS QUE LA ENFERMEDAD SE PRESENTA LUEGO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE O SON RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON

INTERFERÓN ALFA. NO HAY ESTUDIOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE DEMUESTREN BENEFICIOS CLÍNICOS TALES COMO LA MEJORA DE LA ENFERMEDAD RELACIONADAS A LOS SÍNTOMAS O EL AUMENTO DE LA SOBREVIDA. TAMBIÉN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON KIT (CD117) POSITIVOS NO RESECABLES Y/O CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) MALIGNOS.

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: DIOXIDO DE SILICIO 3.6 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 1.073 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.718 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.087 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 172.4 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.932 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.103 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.687 mg, CROSPOVIDONA 73 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC/ACLAR CRISTAL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS 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: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado Nº 57115, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2669

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

2669

A.N.M.A.T. FOLIO 613 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Rótulos y Etiquetas

DATUR

IMATINIB 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	100.00 mg
Celulosa microcristalina	43.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,272 mg
Estearato de magnesio	0.75 mg
Dioxido de silicio	0,90 mg
Talco	0,268 mg
Dioxido de Titanio	0.43 mg
Polietilenglicol 6000	0,483 mg
Oxido hierro Rojo	0,026 mg
Oxido hierro amarillo	0,172 mg
Crospovidona	18,25 mg

Lote:

Vencimiento:

Clasificación ATC: L01XE01

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX
Última revisión:

Elaborado por:
Laboratorio Internacional Argentino S.A
Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 30 y 60 comprimidos recubiertos

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2669

A.N.M.A.T. FOLIO 614 MESA DE ENTRADAS

DATUR

IMATINIB 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Contenido: 120 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	100.00 mg
Celulosa microcristalina	43.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,272 mg
Estearato de magnesio	0.75 mg
Dioxido de silicio	0,90 mg
Talco	0,268 mg
Dioxido de Titanio	0.43 mg
Polietilenglicol 6000	0,483 mg
Oxido hierro Rojo	0,026 mg
Oxido hierro amarillo	0,172 mg
Crospovidona	18,25 mg

USO HOSPITALARIO

Lote:

Vencimiento:

Clasificación ATC: L01XE01

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX
Ultima revisión:

Elaborado por:
Laboratorio Internacional Argentino S.A
Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 180 comprimidos recubiertos para uso hospitalario

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2669

A.N.M.A.T. FOLIO 615 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Rólulos y Etiquetas

DATUR

IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 400 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	400.00 mg
Celulosa microcristalina	172,400 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,087 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Dioxido de silicio	3,60 mg
Talco	1,073 mg
Dioxido de Titanio	1.718 mg
Polietilenglicol 6000	1.932 mg
Oxido hierro Rojo	0,103 mg
Oxido hierro amarillo	0,687 mg
Crospovidona	73 mg

Lote:

Vencimiento:

Clasificación ATC: L01XE01

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX
Última revisión:

Elaborado por:
Laboratorio Internacional Argentino S.A
Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 30 y 60 comprimidos recubiertos

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 616 MESA DE ENTRADAS

DATUR

IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Contenido: 120 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 400 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	400.00 mg
Celulosa microcristalina	172,400 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,087 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Dioxido de silicio	3,60 mg
Talco	1,073 mg
Dioxido de Titanio	1.718 mg
Polietilenglicol 6000	1.932 mg
Oxido hierro Rojo	0,103 mg
Oxido hierro amarillo	0,687 mg
Crospovidona	73 mg

USO HOSPITALARIO

Lote:

Vencimiento:

Clasificación ATC: L01XE01

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX
Última revisión:

Elaborado por:
Laboratorio Internacional Argentino S.A
Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 180 comprimidos recubiertos para uso hospitalario

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 601 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

DATUR

IMATINIB 100 mg / 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	100.00 mg
Celulosa microcristalina	43.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,272 mg
Estearato de magnesio	0.75 mg
Dioxido de silicio	0,90 mg
Talco	0,268 mg
Dioxido de Titanio	0.43 mg
Polietilenglicol 6000	0,483 mg
Oxido hierro Rojo	0,026 mg
Oxido hierro amarillo	0,172 mg
Crospovidona	18,25 mg

Cada comprimido de 400 mg. contiene:

Imatinib (como Imatinib mesilato)	400.00 mg
Celulosa microcristalina	172,400 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,087 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Dioxido de silicio	3,60 mg
Talco	1,073 mg
Dioxido de Titanio	1.718 mg
Polietilenglicol 6000	1.932 mg
Oxido hierro Rojo	0,103 mg
Oxido hierro amarillo	0,687 mg
Crospovidona	73 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE01

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 602 MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

DATUR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Philadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl)de diagnóstico reciente, en fase crónica. Pacientes con LMC Ph + en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón alfa.

Pacientes pediátricos con LMC Ph + recientemente diagnosticada, o aquellos en los que la enfermedad se presenta luego de transplante de células madre o son resistentes al tratamiento con interferón alfa. No hay estudios controlados en pacientes pediátricos que demuestren beneficios clínicos tales como la mejora de la enfermedad relacionada a los síntomas o el aumento de la sobrevida. También está indicado en el tratamiento de acientes con kit (CD117) positivos no resecables y/o con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malingnos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Imatinib es un inhibidor de la proteina tirosina quinasa, que inhibe la tirosina quinasa Bcr-Abl, en forma potente, en los niveles in vitro, a nivel celular e in vivo.

Imatinib inhibe la proliferación selectivamente 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).

Imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC, en ensayos de transformación de colonias utilizando sangre periférica ex vivo y muestras de médula ósea y sangre periférica.

In vivo, Imatinib inhibe el crecimiento de células tumorales Bcr-Abl mieloides murinas transfectadas, como así también las líneas Bcr-Abl leucemia positivas derivadas de pacientes con LMC, en crisis blástica.

Además, Imatinib es un inhibidor del receptor para tirosina quinasa, para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de células madre (SCF), c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por ambos. In vitro, Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales estromales gastrointestinales (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: El Imatinib tiene buena absorción luego de la administración oral, con una Cmáx que se alcanza entre las 2 hs y 4 hs después de la toma. La biodisponibilidad media absoluta es del 98%. En pacientes sanos, luego de la administración oral, la vida media de eliminación de Imatinib y la de su mayor metabolito. N-desmetil derivado (CGP74588), son de aproximadamente 18 hs y 40 hs respectivamente. El área bajo la curva media (ABC) aumenta proporcionalmente con el incremento dentro del rango de la dosis de 25 mg a 1000 mg. No hay cambios significativos en la farmacocinética de Imatinib, con dosis repetidas del mismo, y la acumulación es de 1,5 a 2,5 veces en estado estable cuando el Imatinib es administrado una vez por día.

Laboratorio Internacional Argentino
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.745

A.N.M.A.T. FOLIO 623 MESA DE ENTRADAS

Distribución: El Imatinib se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente en albúmina y alfa-ácido-glucoproteína, con una pequeña unión a lipoproteínas.
Metabolismo y eliminación: La principal enzima responsable del metabolismo del Imatinib es la CYP3A4. Otras enzimas del citocromo P450, tales como la CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19 tienen un papel menos importante en el metabolismo. El principal metabolito circulante en humanos es la piperacina N-desmetilada, la cual tiene una potencia similar al Imatinib, "in vitro". El ABC plasmática para este metabolito es del 15% del ABC para Imatinib.
La eliminación se realiza predominantemente en las heces y en gran parte como metabolitos. Luego de una dosis oral, Imatinib se elimina como metabolitos el 81% dentro de los 7 días: 68% en las heces y el 13% en la orina. El 25% de la dosis de Imatinib no sufre cambios (29% en heces y 5% en orina).
El clearence de Imatinib típico de un paciente de 50 años pesando 50 kg es de aproximadamente 8 L/h, mientras que para un paciente de 50 años pesando 100 kg el clearence es de alrededor de 14 L/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste a la dosis con base al peso corporal. El sexo de los individuos no afecta la cinética de Imatinib.
Hay 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.
Farmacocinética en niños: Imatinib se absorbe de forma rápida al ser administrado por vía oral a pacientes pediátricos, al igual que en los pacientes adultos, con una Cmáx entre las 2 hs y 4 hs. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/ m2 logra una exposición idéntica a la que se observa con la dosis de 400 mg y 600 mg de los adultos, respectivamente. La comparación de las ABC (0-24) de los días 8 y 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/ m2 revela una acumulación del fármaco igual a 1,7 veces con la administración repetida de una dosis diaria.
Farmacocinética en insuficiencia hepática: La exposición al Imatinib puede incrementarse en presencia de una insuficiencia hepática, por lo que debería utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.
Farmacocinética en insuficiencia renal: Imatinib y sus metabolitos no se excretan en un grado significativo por vía renal.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un medico experimentado en el tratamiento de pacientes conprocesos malignos hetologicos y sarcomas malignos, según el caso.
La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg/dia para pacientes adultos con CML en fase crónica y de 600 mg/dia para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blastica. En niños con Ph+CML fase crónica la dosis de imatinib recomendada es de 260 mg/m^2/dia.
La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran caso de agua par aminimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg o 600 mg deben administrarse una vez al dia, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FOLIO 604

dosis de 400 mg dos veces al dia, por la mañana y por la noche. Para los pacientes pediátricos incapaces de tragar los comprimidos , puede diluirse el contenido en un vaso de agua o zumo de manzana. El numero requerido de comprimidos se debe poner en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 ml y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y revolver con una cuchara. La suspensión se debe administrar inmediatamente después de la desintegración completa de los comprimidos. El tratamiento puede continuarse mientras no haya evidencia de progresión de enfermedad o de toxicidad inaceptable.

En CML, la dosis aumenta desde 400 mg, a 600 mg en pacientes adultos en fase crónica de la enfermedad, o desde 600 mg a 800 mg (administrados 400 mg dos veces al día) en pacientes adultos en fase acelerada de la enfermedad o en crisis blástica. Estas dosis se deberán considerar en ausencia de reacciones adversas frente a la droga, así como neutropenia o trombocitopenia en las siguientes circunstancias : progresión de la enfermedad (en cualquier momento), no haber alcanzado una respuesta hematológica satisfactoria luego de por lo menos de 3 meses del tratamiento, no haber alcanzado una respuesta citogenica luego de 6-12 meses del tratamiento , o no haber obtenido una respuesta hematológica o citogenética previamente alcanzada. En niños con CML en fase crónica, las dosis diarias se pueden aumentar bajo circunstancias similares a las de los adultos en fase crónica, desde 260 mg/m^2/dia a 340 mg/m^2/dia, según indicaciones clínicas.

Para una dosificación diaria de 800 mg o mas, se debe utilizar comprimidos de 400 mg reducir la exposición al hierro. Los pacientes que utilicen una dosis total diaria de 1.200 mg pueden tener una mayor susceptibilidad al exceso de hierro. Si los análisis de sangre indican aumentos continuos en los niveles de hierro, se deberá tratar de disminuir la exposición a otras fuentes de hierro.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas:

Reacciones Adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversas severa no hematológica con el uso de Imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto.

Después , el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se produce aumento en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas >5 veces el LSNI, Imatinib debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a <1.5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a <2.5 veces el LSNI. El tratamiento con Imatinib puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg , y en niños de 340 a 260 mg/m^2/dia.

Reacciones adversas hematológicas

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

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 605 MESA DE ENTRADAS

Ajuste de la dosis por neutropenia y trombocitopenia	
Fase crónica CML (dosis inicial 400 mg)1 O GIST (dosis inicial 400 mg o 600 mg)	RAN <1.0 x 10^9/ly/o Plaquetas < 50 x 10/l
1. Interrumpir imatinib hasta que RAN >1.5x10^9/l y plaquetas≥75x10^9/l . 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN <1,0x10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9 /l repetir el paso 1 y reanudar imatinib a la dosis reducida de 300 mg si la dosis inicial fue 400 mg o a 400 mg si la dosis inicial fue de 600 mg.	
LMC fase acelerada y crisis blásticas y LLA Ph+ (dosis inicial)	3 RAN < 0.5 x 10^9/l y/o Plaquetas < 10 x10^9/l
1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de medula osea o biopsia) 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia , interrumpir Imatinib hasta que RAN ≥ 1x10^9/l y plaquetas ≥20x 10^9/l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.	
1 o 260 mg/m^2 en niños 2 o 200 mg/m^2 en niños 3 ocurre al menos 1 mes luego del tratamiento.	

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado para aquellos pacientes hipersensibles al Imatinib y/o algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS

No existen datos precisos sobre el uso de Imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han demostrado 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.

En caso de presencia de insuficiencia hepática, es de esperarse una mayor exposición al Imatinib. En estos pacientes, la administración de Imatinib debe realizarse con precaución. Los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente monitoreados.

Cuando Imatinib se administra junto a otras medicaciones, hay un potencial riesgo de interacción medicamentosa. Se deben tener especial cuidado junto a paracetamol.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Y. Landro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

PRECAUCIONES

A.N.M.A.T. FOLIO 666 MESA DE ENTRADAS

Retención de líquidos y edema: La incidencia de retención de líquidos severa (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) se han reportado en aproximadamente 1-2% de los pacientes bajo tratamiento de Imatinib. Por lo tanto, se recomienda pesar a los pacientes en forma regular. Deberá investigarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de cuidado de apoyo adecuadas. La posibilidad de edemas aumenta en pacientes mayores a 65 años, dosis altas de Imatinib, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

Irritación gastrointestinal: El Imatinib es asociado a veces con irritación gástrica, por lo tanto se recomienda su administración junto con algún alimento y abundante cantidad de agua.

Hemorragia: Existen antecedentes de presencia de sangrado gastrointestinal y hemorragia en el sitio del tumor, en pacientes con GIST tratados con Imatinib.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con Imatinib está relacionado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar recuentos sanguíneos completos semanales durante el primer mes, en el segundo mes cada 15 días y luego del tercer mes en forma periódica, de acuerdo lo determine el médico. En caso de alteración se deberá ajustar la dosis. (Ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Toxicidad hepática: Imatinib puede presentar hepatotoxicidad, que puede llegar a ser grave. Deberá monitorearse regularmente la función hepática: bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. En caso de alteración se deberá ajustar la dosis (Ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes con función hepática disminuida, Imatinib debe ser utilizado con precaución, debido al aumento de la exposición a la droga.

No deberá usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa, salvo que sea absolutamente necesario.

Insuficiencia cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda: Se han reportado ocasionalmente casos de insuficiencia cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda en pacientes tratados con Imatinib. La mayoría de los pacientes que reportaron reacciones cardiacas presentaba factores de riesgo, incluyendo edad avanzada y previo historial médico de enfermedades cardíacas. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y ante cualquier síntoma relacionado con insuficiencia cardíaca deben ser evaluados y tratados.

Toxicidad renal: Ver **Dosificación en insuficiencia renal.**

Toxicidad dermatológica: Reacciones dermatológicas bullosas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, fueron reportadas con el uso de Imatinib.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

La concentración de Imatinib puede aumentar debido a la disminución de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inhiben a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, ejemplo: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol. El jugo de uva puede incrementar la concentración plasmática de Imatinib, por lo cual debe evitarse.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 007 MESA DE ENTRADAS

Debe tenerse cuidado al administrar Imatinib con inhibidores de la familia de CYP3A4.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

La concentración de Imatinib puede disminuir debido al aumento de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4, ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifampin, fenobarbital o hipericum perforatum, también conocido con hierba de San Juan. 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: La Cmáx y el ABC de simvastatina es aumentada 2 y 3,5 veces, respectivamente, por la presencia de Imatinib, lo que indica una inhibición del Imatinib a la isoenzima CYP3A4, cuyo sustrato es la simvastatina. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con una estrecha ventana terapéutica, como por ejemplo: ciclosporina, pimozina, alfentanilo, ergotamina, diergotamina, sirolimus o tacrolimus.

Se deberá advertir a los pacientes de evitar o restringir el uso de medicamentos de venta libre y bajo receta que contengan paracetamol.

Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 por ejemplo: triazol-benzodiazepinas, bloqueadores de canales de calcio de dihidropirina, ciertos inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas).

Debido a que la warfarina se metaboliza por CYP2C9 y CYP3A4, y estas son inhibidas por Imatinib, en los pacientes anticoagulados con cumarinas es necesario el monitoreo del tiempo de protrombina a corto plazo al inicio y al final de la terapia con Imatinib y cuando se altera la dosificación. No se deberá descartar el reemplazo por heparina de bajo peso molecular o Standard.

Imatinib inhibe in vitro la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo 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 exponencial cuando se coadministra con Imatinib. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda tener precaución.

Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio

Hematología: En citopenias por LMC, particularmente neutropenia y trombocitopenia, se han encontrado una mayor frecuencia de dosis elevadas mayores a 750 mg. La presencia de estas citopenias, se ha visto que es dependiente de la etapa de la enfermedad. Cuando la LMC fue recientemente diagnosticada las citopenias fueron menos frecuentes que en otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de grado 3 ó 4 (recuento de neutrófilos < 1,0 x 109 /L) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x 109/L) fue entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenias 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 109/L) y neutropenia grado 4 (recuento de neutrófilos < 0,5 x 109/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

Laboratorios Argenian
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.7

A.N.M.A.T. FOLIO 608 MESA DE ENTRADAS

a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pueden ser tratados por lo general con reducción de la dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib, pero en casos raros puede llevar a la discontinuación permanente del tratamiento.

En pacientes con GIST, el 3,4% y 0,7% de los pacientes reportaron anemia grado 3 y 4, respectivamente, y puede haber estado relacionada con sangrado gastrointestinal o intratumoral en al menos algunos de los pacientes. Se observó neutropenia grado 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 ocurrieron 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 discontinuó de forma permanente debido a anormalidades de las pruebas hepáticas de laboratorio. Sin embargo, un paciente en fase acelerada murió de insuficiencia hepática aguda en la 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 mas frecuentes en pacientes con LMC en fase acelerada o con crisis blástica, en comparación con pacientes con LMC en fase crónica, conforme se recomienda en **Posología – Modo de administración.**

La función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) se debe monitorear de manera regular en pacientes que estén recibiendo Imatinib, como se recomienda en **Posología – Modo de administración,** en **Advertencias** y en **Precauciones.** Estas anormalidades de laboratorio deben controlarse interrumpiendo y/o reduciendo el tratamiento con Imatinib.

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 la 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 suficientes estudios clínicos en pacientes con deterioro en la función renal.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad

En estudios preclínicos Imatinib demostró genotoxicidad positiva "in vitro" sobre células mamíferas (ovario de hámster chino), no fue genotóxico frente a células bacterianas "in vitro" (Test de Ames), ni sobre células mamarias "in vitro" (linfoma de ratón) y tampoco en un ensayo "in vitro" de micronúcleos de ratón.

En un ensayo de fertilidad sobre ratones machos, en período de apareamiento, se observó un descenso en los pesos testiculares y epididimales y movilidad de los espermatozoides a una dosis de 60 mg/kg (equivalente a 600 mg en humanos). Esto no se observó cuando se administraron dosis menores o iguales a 20 mg/kg de ratón (equivalente a 200 mg

Novartis Farmacéutica Argentina S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. POLIO 60 MESA DE ENTRADAS

humanos). No se observó ningún efecto en el apareamiento o en el número de ratas hembras embarazadas. En ratas hembras embarazadas a las cuales se les administró Imatinib con 45 mg/kg (equivalente aproximadamente a 400 mg de la dosis humana) se observó pérdida vaginal roja.

Embarazo

Ver **ADVERTENCIAS**

Lactancia

Se desconoce si Imatinib mesilato y/o sus metabolitos son excretados por la leche materna. Sin embargo se ha observado en ratas hembras en periodo de lactancia bajo dosificación de 100 mg/kg de rata (equivalente a aproximadamente 800 mg/kg de la dosis humana), que Imatinib y sus metabolitos se excretaron en forma abundante por la leche. La concentración en la leche fue de hasta 3 veces la concentración plasmática.

Se recomienda interrumpir la lactancia para prevenir posibles efectos tóxicos.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de uso en niños menores de 2 años no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias al comparar la seguridad y efectividad en pacientes mayores de 65 años y pacientes jóvenes, exceptuando una alta frecuencia de edema. La eficacia de Imatinib fue similar en pacientes jóvenes y ancianos.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática severa se encuentran más expuestos al Imatinib y sus metabolitos en comparación a los pacientes con función hepática normal. (Ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN)**

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con función renal disminuida. Imatinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal.

(Ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN)**

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 los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la coadministración de numerosos medicamentos.

Imatinib fue generalmente bien tolerado a una dosis oral diaria 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 discontinuación del medicamento por eventos adversos relacionados con el medicamento solo en un 1% de los pacientes en fase crónica, 2% de los pacientes en fase acelerada y 5% de los pacientes en crisis blástica. En el estudio de GIST se discontinuó Imatinib por eventos adversos relacionados con el medicamento en 3% de los pacientes.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 616 MESA DE ENTRADAS

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con LMC y GIST, con dos excepciones. Hubo menos mielosupresión y la hemorragia intratumoral se observó solo en la población con GIST. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el medicamento fueron náuseas, vómitos, diarrea, mialgias 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 y 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 utilizando diuréticos u otras medidas terapéuticas apropiadas.

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 comunes (Mayor al 10%)

Comunes (Entre el 1% y el 10%)

Poco comunes (Entre el 0,1% y el 1%)

Raros (Menores al 0,1%)

Infecciones e Infestaciones

Poco comunes: sepsis, neumonía, herpes simple, herpes Zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.

Trastornos hematológicos

Muy comunes: neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Comunes: Neutropenia febril

Poco comunes: pancitopenia, depresión de médula ósea.

Trastorno del metabolismo y nutrición

Comunes: anorexia

Poco comunes: deshidratación, hiperuricemia, hipocalcemia, aumento del apetito, disminución del apetito, gota, hipopotasemia.

Raros: hipercalcemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco comunes: depresión, ansiedad, disminución de la libido.

Raros: confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: cefalea.

Comunes: mareo, alteraciones del gusto, parestesias, insomnio.

Poco comunes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, pérdida de la memoria.

Raros: Edema cerebral, incremento de la presión intracraneal, convulsiones.

Trastornos oculares

Comunes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 211 FECHA DE ENTRADA

Poco comunes: irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital.

Raros: edema macular, papiloedema, hemorragia retiniana, hemorragia del humor vítreo, glaucoma.

Trastornos auditivos y laberínticos

Poco comunes: vértigo, tinnitus.

Trastornos cardíacos

Poco comunes: insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia.

Raros: derrame pericárdico, pericarditis, taponamiento cardíaco.

Trastornos vasculares

Poco comunes: hematomas, hipertensión, hipotensión, rubefacción, enfriamiento periférico.

Raros: trombosis, embolismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: epistaxis, disnea.

Poco comunes: tos, derrame pleural, dolor faringolaríngeo.

Raros: fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náusea, vómitos, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.

Comunes: distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales.

Poco comunes: hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, eructos, sequedad de boca.

Raros: colitis, íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: enzimas hepáticas elevadas.

Poco comunes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.

Raros: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy comunes: edema periorbital, dermatitis, eczema, rash.

Comunes: edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudoración nocturna.

Poco comunes: petequias, aumento de sudoración, 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, dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).

Trastornos musculoesqueléticos

Muy comunes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia.

Comunes: tumefacción de las articulaciones.

Poco comunes: ciatalgia, rigidez articular y muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco comunes: insuficiencia renal, dolor renal, micción frecuente, hematuria.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 612 MESA DE ENTRADAS

Trastorno del sistema reproductor y mamario

Poco comunes: ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dolor del pezón, disfunción sexual.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: retención de líquidos y edema, fatiga.

Comunes: pirexia, debilidad, escalofríos.

Poco comunes: malestar, hemorragia.

Raros: anasarca, hemorragia tumoral, necrosis tumoral.

Otros Comunes: aumento de peso.

Poco comunes: aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatin-fosfoquinasa sanguínea, aumento de lactato dehidrogenasa sanguínea.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia sobre dosis de Imatinib mayores a 800 mg es limitada. En caso de sobredosificación se procederá a mantener en observación al paciente y se le aplicarán las medidas necesarias de soporte clínico. Hubo antecedentes de aumento de transaminasas hepáticas (Grado 2), de creatinina plasmática (Grado 1), de bilirrubina (Grado 3) y ascitis, en un paciente que durante 6 días se administró erróneamente 1200 mg de Imatinib por día. El cuadro se revirtió al suspender la medicación después de una semana. El tratamiento se reinició nuevamente con dosis diarias de 400 mg, no observándose la aparición de los síntomas anteriormente descriptos.

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

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

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN

DATUR Comprimidos recubiertos 100 mg: envases con 10,30, 60, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

DATUR Comprimidos recubiertos 400 mg: envases con 10, 30, 60, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX
Última revisión:

Elaborado por: Laboratorio Internacional Argentino S.A

Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749