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

DISPOSICIÓN Nº 2705

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008002-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ERIOCHEM 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 2705

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 2705

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IMATINIB ERIOCHEM y nombre/s genérico/s IMATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ERIOCHEM 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 2705

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:1-0047-0000-008002-12-4

DISPOSICIÓN Nº:

2705

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

2705

Nombre comercial: IMATINIB ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA, PARANA, ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON (LMC) (PH+) EN FASE CRONICA, ACELERADA O CRISIS BLASTICA, CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA.

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

2705

PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC PH+ EN FASE CRONICA RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA O CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO TALES COMO MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORIA EN LA SOBREVIDA. PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (LLAPH+), RECURRENTE O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO / MIELOPROLIFERATIVO (SMD/SMP) ASOCIADOS CON REESTRUCTURACION GENETICA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SIN LA MUTACION DEL C- KIT D816V O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C- KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LCE) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIPILI -PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA PACIENTES CON SHE Y/O LEC CON QUINASA DE FUSION FIPILI-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECURRENTE Y / O METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEGI/GIST) METASTASICO MALIGNO Y/O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES ADULTOS LUEGO DE LA

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

RESECCIÓN DE TEGI KIT (CD117) POSITIVO.

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: OXIDO DE HIERRO MARRON 0.9 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 23 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 30 mg, CROSPOVIDONA 125 mg, CELLACTOSE 80 244 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, POLIETILENLICOL, DIOXIDO DE TITANIO 25.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: ENTRE 15ºC Y 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2705

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

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

ANEXO II

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

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 2705

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

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 40 MESA DE ENTRADAS

[redacted]

2705

IMATINIB ERIOCHEM
IMATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FORMULA:
Cada comprimido recubierto contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg, excipientes α-Lactosa monohidrato, celulosa, Dióxido de silicio coloidal, Crospovidona, Estearato de Magnesio c.s.
Recubrimiento: Opadry Y-S-1-700325, (compuesto por HPMC, polietilenglicol y dióxido de titanio), Óxido de hierro Amarillo, Óxido de hierro marrón.

ACCION TERAPEUTICA:
Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES:
Imatinib está indicado para el tratamiento de:
- Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica.
- Pacientes con LMC (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α.
- Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón α. No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría en la sobrevida.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recurrente o refractaria.
- Pacientes adultos con síndrome mielodispláctico/ síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con reestructuración genética del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del c-Kit D816V o con el estado mutacional del c-Kit desconocido.
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobrexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (deleción de alelo CHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa o desconocida.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 41 MESA DE ENTRADAS

- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, recurrente y/o metastásico.
- Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastático maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos luego de la resección de TEGI Kit (CD117) positivo.

2705

FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA

Acción Farmacológica

Imatinib es un inhibidor de la proteína 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 Filadelfia 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.

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 42 MESA DE ENTRADAS
2705

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 y 4 hs. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/ m^2 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 (0-4) de los días 8 y 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/ m^2 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 médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con malignidades hematológicas y sarcomas malignos, según corresponda. La dosis prescripta debe ser administrada oralmente, con una comida y un vaso grande de agua. Las dosis de 400 mg ó 600 mg deben ser administradas una vez en el día, mientras que una dosis de 800 mg debe ser administrada como 400 mg dos veces en el día.

En niños, el tratamiento con Imatinib puede ser suministrado como una única dosis diaria o alternativamente la dosis diaria puede ser dividida en dos, una durante la mañana y una en la noche. No hay experiencia en el tratamiento con Imatinib en niños menores a 2 años de edad.

Para pacientes incapaces de tragar los comprimidos recubiertos, los comprimidos deben ser dispersados en un vaso de agua o jugo de manzana. El número requerido de comprimidos debe ser colocado en el volumen apropiado de bebida (aproximadamente 200 mL) y agitado con una cuchara. La suspensión debe ser administrada inmediatamente después de completar la desintegración de los comprimidos.

Para la dosis diaria de 800 mg o más, la dosificación debe ser completada usando los comprimidos de 400 mg para reducir la exposición al hierro.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 43 MESA DE ENTRADAS

El tratamiento debe ser continuado tanto como no haya evidencia de enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

Pacientes Adultos con LMC Ph + en fase crónica, fase acelerada y crisis blástica
La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para pacientes adultos con LMC en fase crónica y 600 mg/día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica.
En LMC, un incremento de dosis desde 400 mg hasta 600 mg en pacientes adultos con enfermedad en fase crónica, o desde 600 mg hasta 800 mg (suministrado como 400 mg dos veces al día) en pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica puede ser considerada en ausencia de reacciones adversas severas a la droga y neutropenia o trombocitopenia severa no relacionada a la leucemia en las siguientes circunstancias: Progresión de la enfermedad (en cualquier momento), falla para alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de al menos 3 meses de tratamiento, falla para alcanzar una respuesta citogenética después de 6-12 meses de tratamiento, o pérdida de una respuesta citogenética o hematológica previamente alcanzada.

Pacientes pediátricos con LMC Ph +
La dosis recomendada de Imatinib para niños con LMC Ph+ recientemente diagnosticado es 340 mg/m^2/día (no exceder los 600 mg). La dosis recomendada de Imatinib para niños con LMC en fase crónica Ph+ recurrente después de un transplante de células madre o quienes son resistentes al tratamiento con interferón alfa es 260 mg/m^2/día.

LLA Ph+
La dosis recomendada de Imatinib es 600 mg/día para pacientes adultos con LLA Ph+ por recaída o refractario.

SMD/SMP
La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para pacientes adultos con SMD/SMP.

Mastocitosis Sistémica Aguda (MSA)
La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación c-Kit D816V. Si el estado mutacional no es conocido o no se encuentra disponible, debe ser considerado el tratamiento con 400 mg/día para pacientes con MSA que no responden satisfactoriamente a otros tratamientos. Para los pacientes con MSA asociado con eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada a la quinasa de fusión αFIP1L1-RFCDP, es recomendada una dosis inicial de 100 mg/día. Debe ser considerado el incremento de la dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes en ausencia de reacciones adversas a la droga si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente al tratamiento.

SHE/LEC
La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC. Para pacientes con SHE/LEC con quinasa de fusión αFIP1L1-PDGFR demostrada, es

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 44 MESA DE ENTRADAS 2705

recomendada una dosis inicial de 100 mg/día. Los incrementos de dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes deben ser considerados en la ausencia de reacciones adversas a la droga si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente al tratamiento.

Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP)
La dosis recomendada es 800 mg/día para pacientes adultos con DFSP.

GIST
La dosis de Imatinib recomendada es 400 mg/día para pacientes adultos con GIST maligno, metastásico y/o no amputable. Un incremento de la dosis hasta 800 mg diarios (suministrados como 400 mg dos veces por día) puede ser considerado, como indicado clínicamente, en pacientes mostrando signos claros o síntomas de progresión de la enfermedad a una dosis más baja y en la ausencia de reacciones adversas severas a la droga.
La dosis recomendada de Imatinib es 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos siguiendo a la resección completa del GIST. En el estudio clínico, Imatinib fue administrado durante un año. La duración óptima del tratamiento con Imatinib no es conocida.

Guías de Modificación de dosis
Inductores fuertes de la CYP3A4 concomitantes: se debe evitar el uso concomitante de fuertes inductores de la CYP3A4 (Por ejemplo: dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampin, rifabutin, rifampacin, fenobarbital). Si se les debe co-administrar a los pacientes un inductor de la CYP3A4 fuerte, basado en estudios farmacocinéticos, se debe aumentar la dosis de Imatinib en al menos un 50%, y la respuesta clínica debe ser monitoreada cuidadosamente.

Insuficiencia Hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y leve no requieren un ajuste de la dosis y deben ser tratados por la dosis recomendada. Se debe usar una disminución del 25% en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal: Los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 20-39 mL/min) deben recibir una disminución del 50% en la dosis inicial recomendada y las dosis futuras deben ser incrementadas según la tolerancia. Dosis mayores de 600 mg no son recomendadas en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 40-59 mL/min). Para pacientes con insuficiencia renal moderada no son recomendadas dosis mayores a 400 mg.
Imatinib debe ser usada con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Una dosis de 100 mg/día fue tolerada en dos pacientes con insuficiencia renal severa.

Ajustes de dosis por Hepatotoxicidad y Reacciones Adversas no Hematológicas
Si ocurren elevaciones en la bilirrubina >3x el límite superior normal (LSN) o en transaminasas hepáticas >5x LSN, Imatinib debe ser suspendido hasta que los niveles de

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 45 MESA DE ENTRADAS

2705

bilirrubina hayan retornado a <1,5x LSN y los niveles de transaminasas a <2.5x LSN. En adultos, el tratamiento con Imatinib puede luego ser continuado a una dosis diaria reducida (es decir, 400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg u 800 mg a 600 mg). En niños, la dosis diaria puede ser reducida bajo las mismas circunstancias desde 340 mg/m^2/día hasta 260 mg/m^2/día o desde 260 mg/m^2/día a 200 mg/m^2/día, respectivamente.
Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica severa (tal como una hepatotoxicidad severa o retención de líquidos severa), Imatinib debe ser suspendido hasta que el evento sea resuelto. Luego, el tratamiento puede ser continuado como corresponda dependiendo de la severidad inicial del evento.

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas: En caso de presencia de neutropenia y/o trombocitopenia graves se recomienda una reducción de la dosis de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 1: Ajuste de dosis para neutropenia y trombocitopenia		
- MSA asociada a eosinofilia (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9/L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa)
- SHE/LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR alfa (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9 /L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa)
- LMC en fase crónica (dosis inicial 400 mg) **- SMD/PMS, MSA y SHE/LEC** (dosis inicial 400 mg) **- GIST** (dosis inicial 400 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9 /L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis inicial previa de 400 mg 3- En caso de recurrencia de RAN < 1,0 x 10^9/L y/o plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir el paso 1 y retomar a una dosis reducida de 300 mg/m^2.
- LMC Ph + fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 600 mg) **- LLA Ph+** (dosis inicial 600 mg)	RAN < 0,5 x 10^9/L y/o Plaquetas < 10 x 10^9/L	1- Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de la médula ósea 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 la dosis a 300 mg 4- Si la citopenia persiste por 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 20 x 10^9/L y luego retomar el tratamiento con 300 mg

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 46 MESA DE ENTRADAS
2705

Tabla 1: Ajuste de dósis para neutropenia y trombocitopenia		
- DFSP (dosis inicial 800 mg)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9 /L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a 600 mg. 3- En caso de recurrencia de RAN < 1,0 x 10^9/L y/o plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir el paso 1 y retomar a una dosis reducida de 400 mg/m^2.
- LMC Pacientes pediátricos nuevamente diagnosticados en fase crónica (dosis inicial 340 mg/m^2)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9 /L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 3- En caso de recurrencia de RAN < 1,0 x 10^9/L y/o plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir el paso 1 y retomar la administración de Imatinib a una dosis reducida de 260 mg/m^2.
- LMC Pacientes pediátricos en fase crónica, recurrente luego del trasplante o resistente a interferón (dosis inicial 260 mg/m^2)	RAN < 1,0 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1- Suspender Imatinib hasta que RAN sea ≥ 1,5 x 10^9/L y plaquetas sea ≥ 75 x 10^9 /L. 2- Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 3- En caso de recurrencia RAN < 1,0 x 10^9/L y/o plaquetas < 50 x 10^9/L, repetir el paso 1 y retomar la administración de Imatinib a una dosis reducida de 200 mg/m^2.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Retención de líquidos y edema

Imatinib es asociado frecuentemente con edema y ocasionalmente con seria retención de líquidos. Los pacientes deben ser pesados y monitoreados regularmente por signos y síntomas de la retención de líquidos. Una ganancia de peso inesperada rápida debe ser cuidadosamente investigada y debe proveerse el tratamiento apropiado. La probabilidad de edema se incrementó con dosis de Imatinib altas y edad >65 años en los estudios de LMC. Fue reportado edema superficial severo en 1,5% de los pacientes con LMC recientemente diagnosticado tomando Imatinib, y en el 2%-6% de otros pacientes adultos con LMC tomando Imatinib. Además, otras reacciones de retencion severa de fluidos (Ejemplo: efusión pleural, efusión pericárdica, edema pulmonar, y ascitis) fueron reportadas reacciones en 1,3% de los pacientes con LMC recientemente diagnosticado tomando Imatinib, y 2%-6% de otros pacientes adultos con LMC tomando Imatinib. Fue reportada retención severa de líquidos en 9% a 13,1% de los pacientes tomando Imatinib para GIST.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

I.N.M.A.T. FOLIO Nº 47 DE ENTRADAS
2705

Toxicidad Hematológica
El tratamiento con Imatinib está asociado con anemia, neutropenia, y trombocitopenia. Deben ser llevados a cabo semanalmente conteos sanguíneos completos durante el primer mes, cada dos semanas en el segundo mes, y periódicamente según indicación clínica (por ejemplo, cada 2-3 meses). En LMC, la ocurrencia de estas citopenias es dependiente de la etapa de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con LMC de fase acelerada o crisis blástica que en pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes pediátricos con LMC las toxicidades mas frecuentemente observadas fueron citopenias Grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenias y anemia. Estas generalmente ocurren dentro de varios de los primeros meses del tratamiento.

Falla Cardíaca Congestiva severa y disfunción ventricular izquierda
Han sido ocasionalmente reportadas falla cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda en pacientes tomando Imatinib. La mayoría de los pacientes con reacciones cardíacas reportadas habían tenido otras co-morbilidades y factores de riesgo, incluyendo edad avanzada e historial médico previo de enfermedad cardíaca. En un estudio randomizado internacional fase 3 en 1106 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada, fueron observadas falla cardíaca severa y disfunción ventricular izquierda en 0,7% de los pacientes tomando Imatinib comparado con 0,9% de los pacientes tomando IFN + Ara-C. Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo de falla cardíaca deben ser monitoreados cuidadosamente y cualquier paciente con signos o síntomas consistentes con falla cardíaca debe ser evaluado y tratado.

Hepatotoxicidad
Puede ocurrir hepatotoxicidad, eventualmente severa, con Imatinib. La función del hígado (transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina) debe ser monitoreada antes de la iniciación del tratamiento y mensualmente, o como sea indicado clínicamente. Las anormalidades de laboratorio deben ser manejadas con interrupción y/o reducción de dosis del tratamiento con Imatinib.
Cuando Imatinib es combinado con quimioterapia, ha sido observada toxicidad del hígado en la forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, ha habido reportes de falla hepática aguda. Se recomienda el monitoreo de la función hepática.

Hemorragia
En el ensayo de LMC recientemente diagnosticada, el 1,8% de los pacientes tuvieron hemorragia de Grado 3/4. En los estudios fase 3 de GIST metastásico o no amputable 211 pacientes (12,9%) reportaron hemorragias Grado 3/4 en algún sitio. En el estudio fase 2 de GIST metastásico o no amputable 7 pacientes (5%) tuvieron un total de 8 hemorragias Grado 3/4 CTC; Gastrointestinal (GI) (3 pacientes), intra-tumoral (3 pacientes) o ambos (1 paciente). Los sitios de los tumores gastrointestinales pueden haber sido la fuente de las hemorragias GI.

Desórdenes Gastrointestinales
Imatinib está algunas veces asociado con irritación Gastrointestinal. Imatinib debe ser tomado con comida y con un vaso grande de agua para minimizar este problema. Ha habido reportes raros, incluyendo fatalidades, de perforaciones gastrointestinales.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 48 MESA DE ENTRADAS

2705

Toxicidad Cardíaca Hipereosinofílica
En pacientes con síndrome hipereosinofílico y complicación cardíaca, casos de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda han sido asociados con el inicio del tratamiento con Imatinib. La condición fue reportada como reversible con la administración de esteroides sistémicos, medidas de apoyo circulatorio y suspendiendo temporalmente Imatinib. La enfermedad Mielodisplásica/mieloproliferativa y mastocitosis sistémica pueden estar asociadas con niveles altos de eosinófilos. La ejecución de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica deben ser por lo tanto consideradas en paciente con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP o MSA asociados con niveles altos de eosinófilos. Si alguno es anormal, debe ser considerado al comienzo del tratamiento el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) concomitantemente con Imatinib por una a dos semanas.

Toxicidades dermatológicas
Reacciones dermatológicas vesiculosas, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, han sido reportadas con el uso de Imatinib.

Hipotiroidismo
Han sido reportados casos de hipotiroidismo en pacientes con tiroidectomía bajo reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento con Imatinib. Los niveles de TSH deben ser monitoreados de cerca en dichos pacientes.

Toxicidades por el uso a largo plazo
Es importante considerar las toxicidades potenciales sugeridas por estudios en animales, específicamente, *hígado, riñón y toxicidad cardíaca e inmunosupresión.* Fue observada toxicidad hepática severa en perros tratados por 2 semanas, con enzimas hepáticas elevadas, necrosis hepatocelular, necrosis del ducto biliar, e hiperplasia del ducto biliar. Fue observada toxicidad renal en monos tratados por 2 semanas, con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular. Se observó BUN y creatinina elevadas en varios de estos animales. Un aumento en la tasa de infecciones oportunistas fue observado con el tratamiento crónico de imatinib en estudios de laboratorio en animales. En un estudio en monos de 39 semanas, el tratamiento con imatinib resultó en un empeoramiento de las infecciones palúdicas normalmente suprimidas. Fue observada linfopenia en animales (como en humanos). Toxicidades de largo plazo adicionales fueron identificadas en un estudio en ratas de 2 años. El examen histopatológico de las ratas tratadas que murieron en el estudio reveló cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula prepucial como principales causas de muerte o razones de sacrificio. Lesiones no neoplásicas vistas en este estudio de 2 años, las cuales no fueron identificadas en estudios preclínicos tempranos, estaban en el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endócrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia y dilatación cardíaca, conduciendo a signos de insuficiencia cardiaca en algunos animales.

Uso durante el embarazo
Las mujeres que tienen posibilidad de quedar embarazadas, deben ser informadas para evitar embarazo mientras toman Imatinib. Pacientes mujeres sexualmente activas que toman Imatinib deben usar anticoncepción adecuada. Imatinib mesilato fue teratogénico en ratas cuando se administró durante la organogénesis a dosis aproximadamente

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 49 MESA DE ENTRADAS
705

iguales a la dosis humana máxima de 800 mg/día basada en el área de la superficie corporal. Fueron vistas pérdidas post-implantación significativas en ratas hembras a las que se les administró imatinib mesilato a dosis de aproximadamente la mitad de las dosis máxima humana de 800 mg/día basada en el área de la superficie corporal.

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 pomelo puede incrementar la concentración plasmática de Imatinib, por lo cual debe evitarse.
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 como 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.
In vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación del paracetamol o acetaminofeno (valor de Ki igual a 58,5 μmol/L con concentraciones terapéuticas).
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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Molura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 50 OFICINA DE ENTRADAS
2705

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 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 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 10^9/L) y neutropenia grado 4 (recuento de neutrófilos < 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 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 después permanecieron relativamente estables.

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.**

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 51 MESA DE ENTRADAS

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 un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas la administración de imatinib a 15, 30 y 60 mg/kg/día produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de machos con dosis de 60 mg/kg/día y en hembras con dosis ≥ 30 mg/kg/día. Los órganos blanco de cambios neoplásicos fueron los riñones (túbulo renal y la pelvis renal), vejiga urinaria, uretra, glándula del prepucio y clítoris, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago no glandular. No se observaron lesiones neoplásicas a: con 30 mg/kg/día en riñones, vejiga urinaria, uretra, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago no glandular, y con 15 mg/kg/día en glándula del prepucio y clítoris. Se observó papiloma/carcinoma de glándula del prepucio/clítoris con 30 y 60 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 0,5 a 4 o 0,3 a 2,4 veces la exposición diaria humana (basada en el ABC) a 400 mg/día o 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 a 3,0 veces de la exposición diaria en niños (basada en el ABC) a 340 mg/m^2. Fueron observados a 60 mg/kg/día adenoma/carcinoma del túbulo renal, cáncer de células de transición de pelvis renal, vejiga urinaria y papilomas de células transicionales de uretra, adenocarcinomas de intestino delgado, adenomas de glándula paratoidea, tumores medulares benignos y malignos de glándulas adrenales y papilomas/carcinomas de estómago no glandular. La relevancia de los hallazgos del estudio de carcinogenicidad en ratas no es conocida en humanos.

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en un ensayo *in vitro* de células de mamífero (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberraciones cromosómicas), en presencia de activación metabólica. Dos intermediarios del proceso de fabricación, los cuales están también presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el ensayo de Ames. Uno de estos intermediarios fue también positivo en el ensayo de linfoma de ratón. Imatinib no fue genotóxico cuando se probó en un ensayo *in vitro* con células bacterianas (prueba de Ames), en un ensayo *in vitro* con células de mamíferos (linfoma de ratón) y en un ensayo *in vivo* con micronúcleos en ratas.

En un estudio de fertilidad, ratas macho fueron tratadas durante 70 días previos al apareamiento y ratas hembras fueron tratadas 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación. Los pesos testiculares y del epididimo y el porcentaje de espermatozoides móviles se redujeron con 60 mg/kg, aproximadamente tres cuartas partes de la dosis clínica máxima de 800 mg/día en función de la superficie corporal.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADAS
2705

Esto no se observó con dosis ≤ 20 mg/kg (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg). La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada.
En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas hembras tratadas con mesilato de imatinib a 45 mg/kg (aproximadamente la mitad de la dosis humana máxima de 800 mg/día, basado en el área de superficie corporal) a partir del día 6 de la gestación hasta el final de la lactancia, se observó pérdida vaginal roja ya sea en el día 14 o 15 de gestación. En la primera generación de crías en este mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal. La fertilidad de la primera generación de crías no fue afectada, pero se observaron efectos en la reproducción a 45 mg/kg/día, incluyendo un número aumentado de resorciones y una disminución del número de fetos viables.
La fertilidad no se vio afectada en el estudio de fertilidad preclínica y desarrollo embrionario temprano aunque fueron observados en ratas machos a dosis altas pesos más bajos de los testículos y del epidídimo así como un reducido número de espermatozoides móviles. En el estudio preclínico pre-y postnatal en ratas, la fertilidad de la primera generación de crías no fue afectada por Imatinib.
Estudios en humanos en pacientes varones que reciben Imatinib y su efecto sobre la fertilidad masculina y la espermatogénesis no han sido realizados. Los pacientes varones en tratamiento con Imatinib interesados en su fertilidad, deben consultar con su médico.

Embarazo
Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
Lactancia
Imatinib y su metabolito activo son excretados en la leche humana. En base a datos de tres mujeres lactantes en tratamiento con Imatinib, la relación leche:plasma es de aproximadamente 0,5 para imatinib y alrededor de 0,9 para el metabolito activo. Teniendo en cuenta la concentración combinada de imatinib y metabolito activo, un lactante podría recibir hasta un 10% de la dosis materna terapéutica basado en el peso corporal. Debido al potencial de reacciones adversas graves de imatinib en los lactantes, se deberá tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.
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)**

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 53 DE ENTRADA
2705

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
Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo ampliamente variadas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden ser directamente comparadas con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Leucemia Mieloide Crónica
La mayoría de los pacientes tratados con Imatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado, pero la droga fue discontinuada por reacciones adversas relacionadas con la droga en 2,4% de los pacientes recientemente diagnosticados, 4% de los pacientes en fase crónica después de la falla del tratamiento con interferón alfa, 4% en fase acelerada y 5% en crisis blástica.
Las reacciones adversas relacionadas con la droga más frecuentemente reportadas fueron edema, náuseas y vómitos, calambres musculares, dolor musculoesquelético, diarrea y rash (Tabla 2 para LMC recientemente diagnosticado, Tabla 3 para otros pacientes con LMC). El edema fue frecuentemente periorbital o en las extremidades bajas y fue manejado con diuréticos, otras medidas de soporte, o por reducción de la dosis de Imatinib. La frecuencia de edema superficial severo fue 1,5%-6%.
Una variedad de reacciones adversas representan retención de líquidos local o general incluyendo efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y ganancia de peso rápido con o sin edema superficial. Estas reacciones aparentan estar relacionadas a la dosis, fueron más comunes en crisis blástica y en estudios de fase acelerada (donde la dosis fue 600 mg/día), y son más comunes en la ancianidad. Estas reacciones fueron usualmente manejadas interrumpiendo el tratamiento con Imatinib y usando diuréticos u otras medidas de cuidados de apoyo apropiadas. Algunas de estas reacciones pueden ser serias o amenazantes para la vida, y un paciente con crisis blástica murió con efusión pleural, falla cardíaca, y falla renal.
Las reacciones adversas, más allá de la relación a la droga del estudio, que fueron reportadas en al menos 10% de los pacientes tratados con Imatinib se muestran en las Tablas 2 y 3.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 54 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2: Reacciones Adversas Reportadas en el ensayo clínico de LMC Recientemente Diagnosticada (≥10% de los pacientes tratados con Imatinib)[1]

	Todos los grados		Grados 3/4 CTC	
Término preferido	**Imatinib N=551 (%)**	**IFN + Ara-C N= 533 (%)**	**Imatinib N=551 (%)**	**IFN + Ara-C N=533 (%)**
Retención de líquidos	61,7	11,1	2,5	0,9
- Edema Superficial	59,9	9,6	1,5	0,4
- Otras reacciones de retención de líquidos[2]	6,9	1,9	1,3	0,6
Nauseas	49,5	61,5	1,3	5,1
Calambres musculares	49,2	11,8	2,2	0,2
Dolor musculoesquelético	47,0	44,8	5,4	8,6
Diarrea	45,4	43,3	3,3	3,2
Rash y Términos relacionados	40,1	26,1	2,9	2,4
Fatiga	38,8	67,0	1,8	25,1
Dolor de cabeza	37,0	43,3	0,5	3,8
Dolor articular	31,4	38,1	2,5	7,7
Dolor abdominal	36,5	25,9	4,2	3,9
Nasofaringitis	30,5	8,8	0	0,4
Hemorragia	28,9	21,2	1,8	1,7
- Hemorragia GI	1,6	1,1	0,5	0,2
- Hemorragia SNC	0,2	0,4	0	0,4
Mialgia	24,1	38,8	1,5	8,3
Vómitos	22,5	27,8	2,0	3,4
Dispepsia	18,9	8,3	0	0,8
Tos	20,0	23,1	0,2	0,6
Dolor faringolaríngeo	18,1	11,4	0,2	0
Infección del tracto respiratorio superior	21,2	8,4	0,2	0,4
Mareos	19,4	24,4	0,9	3,8
Fiebre	17,8	42,6	0,9	3,0
Aumento de peso	15,6	2,6	2,0	0,4
Insomnio	14,7	18,6	0	2,3
Depresión	14,9	35,8	0,5	13,1
Gripe	13,8	6,2	0,2	0,2
Dolor óseo	11,3	15,6	1,6	3,4
Constipación	11,4	14,4	0,7	0,2
Sinusitis	11,4	6,0	0,2	0,2

[1] Todas las reacciones adversas que ocurren en ≥10% de los pacientes tratados con Imatinib son listados más allá de la relación sospechada con el tratamiento.
[2] Otras reacciones de retención de líquidos incluyen efusión pleural, ascitis, edema pulmonar, efusión pericárdica, anasarca, edema agravado, y retención de líquidos no especificada de otra manera.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Moñura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 55 MESA DE ENTRADAS

2705

Tabla 3: Reacciones Adversas Reportadas en otros ensayos clínicos LMC (≥10% de todos los pacientes en algún ensayo)[1]

	Crisis blástica Mieloide (n=260) %		Fase Acelerada (n=235) %		Fase Crónica, Falla IFN (n=532) %	
Término preferido	**Todos los grados**	**Grado 3/4**	**Todos los grados**	**Grado 3/4**	**Todos los grados**	**Grado 3/4**
Retención de Líquidos	72	11	76	6	69	4
- Edema Superficial	66	6	74	3	67	2
- Retención de Líquidos	22	6	15	4	7	2
Reacciones [2]						
Nauseas	71	5	73	5	63	3
Calambres Musculares	28	1	47	0,4	62	2
Vómitos	54	4	58	3	36	2
Diarrea	43	4	57	5	48	3
Hemorragia	53	19	49	11	30	2
- Hemorragia CNS	9	7	3	3	2	1
- Hemorragia GI	8	4	6	5	2	0,4
Dolor musculoesquelético	42	9	49	9	38	2
Fatiga	30	4	46	4	48	1
Rash	36	5	47	5	47	3
Fiebre	41	7	41	8	21	2
Artralgia	25	5	34	6	40	1
Dolor de cabeza	27	5	32	2	36	0,6
Dolor abdominal	30	6	33	4	32	1
Incremento de peso	5	1	17	5	32	7
Tos	14	0,8	27	0,9	20	0
Dispepsia	12	0	22	0	27	0
Mialgia	9	0	24	2	27	0,2
Nasofaringitis	10	0	17	0	22	0,2
Astenia	18	5	21	5	15	0,2
Disnea	15	4	21	7	12	0,9
Infección del tracto respiratorio sup.	3	0	12	0,4	19	0
Anorexia	14	2	17	2	7	0
Sudores nocturnos	13	0,8	17	1	14	0,2
Constipación	16	2	16	0,9	9	0,4
Mareos	12	0,4	13	0	16	0,2
Faringitis	10	0	12	0	15	0
Insomnio	10	0	14	0	14	0,2
Prurito	8	1	14	0,9	14	0,8
Hipokalemia	13	4	9	2	6	0,8
Neumonía	13	7	10	7	4	1
Ansiedad	8	0,8	12	0	8	0,4
Toxicidad Hepática	10	5	12	6	6	3
Rigor	10	0	12	0,4	10	0
Dolor en el pecho	7	2	10	0,4	11	0,8
Gripe	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Sinusitis	4	0,4	11	0,4	9	0,4

[1] Todos los efectos adversos que ocurren en ≥10% de los pacientes están listados más allá de la sospecha de relación con el tratamiento

[2] Otras reacciones de retención de líquidos incluyen efusión pleural, ascitis, edema pulmonar, efusión pericárdica, anasarca, edema agravado, y retención de líquidos no especificada de otra manera

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. POLIO N° 56 SALA DE ENTRADAS

3705

Toxicidad Hematológica

Las citopenias, y particularmente la neutropenia y la trombocitopenia, fueron un hallazgo consistente en todos los estudios, con una mayor frecuencia a dosis ≥750 mg (Estudio fase 1). La ocurrencia de citopenias en los pacientes con LMC fue también dependiente del estadio de la enfermedad.

En pacientes con LMC recientemente diagnosticado, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC (*ver Tablas 4 y 5)*. La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia Grado 3 ó 4 fue entre 2 y 3 veces mayor en crisis blástica y fase acelerada comparado con la fase crónica (*ver Tablas 4 y 5*). La duración media de los episodios de neutropenia y trombocitopenia varió desde 2 hasta 3 semanas, y desde 2 hasta 4 semanas, respectivamente.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio en el ensayo clínico de CML recientemente diagnosticado

	Imatinib N=551 %		IFN+Ara-C N=533 %	
Grados CTC	**Grado 3**	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Parámetros Hematológicos*				
- Neutropenia*	13,1	3,6	20,8	4,5
- Trombocitopenia*	8,5	0,4	15,9	0,6
- Anemia	3,3	1,1	4,1	0,2
Parámetros Bioquímicos				
- Creatinina Elevada	0	0	0,4	0
- Bilirrubina Elevada	0,9	0,2	0,2	0
- Fosfatasa Alcalina Elevada	0,2	0	0,8	0
- Elevada SGOT/SGPT	4,7	0,5	7,1	0,4

*p<0,001 (diferencia en las anormalidades grado 3 y 4 entre los dos grupos de tratamiento)

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio en otros ensayos clínicos de CML

	Crisis blástica mieloide (n=260) 600 mg n=223 400 mg n=37 %		Fase Acelerada (n=235) 600 mg n=158 400 mg n=77 %		Fase Crónica, Falla IFN (n=532) 400 mg %	
Grados CTC[1]	**Grado 3**	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Parámetros Hematológicos*						
- Neutropenia*	16	48	23	36	27	9
- Trombocitopenia*	30	33	31	13	21	<1
- Anemia	42	11	34	7	6	1
Parámetros Bioquímicos						
- Creatinina Elevada	1,5	0	1,3	0	0,2	0
- Bilirrubina Elevada	3,8	0	2,1	0	0,6	0
- Fosfatasa Alcalina Elevada	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
- SGOT elevado	1,9	0	3,0	0	2,3	0
- SGPT elevado	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

[1]Grados CTC: Neutropenia (Grado 3 ≥0,5-1,0x10^9/L, Grado 4 <0,5 x10^9/L), trombocitopenia (Grado 3 ≥10-50x10^9/L, Grado 4 <10 x10^9/L), anemia (Hemoglobina ≥68-80 g/L, Grado 4 <65 g/L), creatinina elevada (Grado 3 >3-6 x Límite superior del rango de normalidad [ULN], Grado 4 > 6 x ULN), bilirrubina elevada (Grado 3 >3-10 x ULN, Grado 4 > 10 x ULN), fosfatasa alcalina elevada (Grado 3 > 5-20 x ULN, Grado 4 > 20 x ULN), SGOT o SGPT elevada (Grado 3 > 5-20 x ULN, Grado 4 > 20 x ULN)

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Hepatotoxicidad
Se produjeron elevaciones severas de las transaminasas o bilirrubina en aproximadamente 5% de los pacientes con LMC (*ver tablas 4 y 5*) y fueron usualmente manejadas con reducciones de dosis o interrupción (la duración media de estos episodios fue aproximadamente 1 semana). El tratamiento fue discontinuado permanentemente debido a las anormalidades de laboratorio hepáticas en menos que 1,0% de los pacientes con CML. Un paciente, quien estaba tomando acetaminofen regularmente por fiebre, murió de falla hepática aguda. En el ensayo en fase 2 de GIST, elevaciones de la SGPT (ALT) Grado 3 ó 4 fueron observadas en 6,8% de los pacientes y las elevaciones de SGOT (AST) Grado 3 ó 4 fueron observadas en 4,8% de los pacientes. La elevación de bilirrubina fue observada en 2,7% de los pacientes.

Reacciones Adversas en Población Pediátrica
El perfil de seguridad total de pacientes pediátricos tratados con Imatinib en 93 estudios en niños fue similar al encontrado en estudios con pacientes adultos, excepto que el dolor musculoesquelético fue menos frecuente (20,5%) y no fue reportado edema periférico. Las nauseas y los vómitos fueron las reacciones adversas individuales más comúnmente reportadas con una incidencia similar a la vista en pacientes adultos. Aunque la mayoría de los pacientes experimentaron reacciones adversas en algún momento durante el estudio, la incidencia de reacciones adversas de Grado 3/4 fue baja.

Reacciones Adversas en Otras Subpoblaciones
En pacientes ancianos (≥65 años de edad), con excepción de edema, donde este fue más frecuente, no hubo evidencia de un incremento en la incidencia o severidad de las reacciones adversas. En mujeres hubo un incremento en la frecuencia de neutropenia, tanto como de edema superficial Grado 1/2, dolor de cabeza, nauseas, rigores, vómitos, rash, y fatiga. No se vieron diferencias que estuvieran relacionadas a la raza pero los subsets fueron muy pequeños para la correcta evaluación.

Enfermedades Mielodisplásicas/Mieloproliferativas
Las reacciones adversas, sin tener en cuenta la relación con la droga en estudio, que fueron informadas en al menos 10% de los pacientes tratados con Imatinib por SMD/SMP en el estudio de fase 2, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones Adversas reportadas (Más de un paciente) en Paciente con MPD en el estudio en Fase 2 (≥10% todos los pacientes) Todos los grados

Término Preferido	N=7 n (%)
Nausea	7 (57,1)
Diarrea	3 (42,9)
Anemia	2 (28,6)
Fatiga	2 (28,6)
Calambres Musculares	3 (42,9)
Artralgia	2 (28,6)
Edema Periorbital	2 (28,6)

Mastocitosis Sistémica Agresiva
Todos los pacientes con MSA experimentaron al menos una reacción adversa en algún momento. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron diarrea, náuseas, ascitis, calambres musculares, disnea, fatiga, edema periférico, anemia, prurito,

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 58 MESA DE ENTRADAS

2705

erupción e infecciones del tracto respiratorio bajo. Ninguno de los 5 pacientes en el estudio en fase 2 con MSA interrumpió Imatinib debido a reacciones adversas relacionadas con la droga o valores de laboratorio anormales.

Sindrome Hipereosinofílico y Leucemia Crónica Eosinofílica

El perfil de seguridad en la población de pacientes con SHE/LEC no parece ser diferente del perfil de seguridad de Imatinib observado en otras poblaciones con malignidades hematológicas, tales como LMC Ph+. Todos los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa, siendo las más comunes desórdenes gastrointestinal, cutáneo y musculoesquelético.

Las anormalidades hematológicas también fueron frecuentes, con instancias de leucopenia, neutropenia, linfopenia y anemia CTC (criterio de toxicidad común) Grado 3.

Dermatifibrosarcoma Protuberans

Las reacciones adversas, sin tener en cuenta la relación con la droga en estudio, que fueron informadas en al menos 10% de los 12 pacientes tratados con Imatinib por DFSP en el estudio en Fase 2 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones Adversas reportadas en pacientes con DFSP en el estudio en fase 1 (≥10% de Todos los pacientes) Todos los Grados

Términos preferidos	N=12 n (%)
Náuseas	5 (41,7)
Diarrea	3 (25,0)
Vómitos	3 (25,0)
Edema Periorbital	4 (33,3)
Edema de rostro	2 (16,7)
Rash	3 (25,0)
Fatiga	5 (41,7)
Edema Periférico	4 (33,3)
Fiebre	2 (16,7)
Edema Ocular	4 (33,3)
Lagrimeo incrementado	3 (25,0)
Disnea	2 (16,7)
Anemia	3 (25,0)
Rinitis	2 (16,7)
Anorexia	2 (16,7)
Las anormalidades de laboratorio clínicamente relevantes o severas en los 12 pacientes tratados con Imatinib por DFSP en el estudio en fase 1 son presentadas en la Tabla 8	

Las anormalidades de laboratorio clínicamente relevantes o severas en los 12 pacientes tratados con Imatinib por DFSP en el estudio de Fase 2 se presentan en la Tabla 8.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Molura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 59 MESA DE ENTRADAS
2705

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio reportadas en pacientes con DFSP en el estudio en fase 2		
	N=12	
Grados CTC[1]	Grado 3	Grado 4
Parámetros Hematológicos		
- Anemia	17%	0%
- Trombocitopenia	17%	0%
- Neutropenia	0%	8%
Parámetros Bioquímicos		
- Creatinina Elevada	0%	8%

[1]Grados CTC: Neutropenia (Grado 3 ≥0,5-1,0x10^9/L, Grado 4 <0,5 x10^9/L), trombocitopenia (Grado 3 ≥10-50x10^9/L, Grado 4 <10 x10^9/L), anemia (Grado 3 ≥68-80 g/L, Grado 4 <65 g/L), creatinina elevada (Grado 3 >3-6 x Límite superior del rango de normalidad [ULN], Grado 4 > 6 x ULN)

Tumores del estroma gastrointestinal
GIST inoperable y/o metastásico maligno

En los ensayos en Fase 3, la mayoría de los pacientes tratados con Imatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron edema, fatiga, náuseas, dolor abdominal, diarrea, erupción, vómitos, mialgia, anemia y anorexia. La droga fue interrumpida por reacciones adversas en un total de 89 pacientes (5,4%). El edema superficial, más frecuentemente periorbital o edema de extremidades inferiores, fue controlado con diuréticos, otras medidas de soporte, o mediante la reducción de la dosis de Imatinib. Se observó edema severo (CTC Grado 3/4) en 182 pacientes (11,1%).

Las reacciones adversas, sin tener en cuenta la relación con la droga en estudio, que fueron informadas en al menos 10% de los pacientes tratados con Imatinib se muestran en la Tabla 9.

La incidencia general de todos los grados de reacciones adversas y la incidencia de reacciones severas adversas (CTC Grado 3 y mayor) fueron similares entre los dos brazos de tratamiento excepto por edema, el cual fue informado más frecuentemente en el grupo de 800 mg.

Tabla 9: Número de pacientes (%) con reacciones adversas donde la Frecuencia es ≥10% en cualquier grupo (Conjunto de análisis completo) en los ensayos clínicos en fase 3 de GIST maligno y/o no amputable				
	Imatinib 400 mg N=818		Imatinib 800 mg N=822	
Término Específico o Reportado	Todos los grados %	Grados 3/4/5 %	Todos los grados %	Grados 3/4/5 %
Edema	76,7	9,0	86,1	13,1
Fatiga/letargo, malestar, astenia	69,3	11,7	74,9	12,2
Nauseas	58,1	9,0	64,5	7,8
Dolor Abdominal/calambres	57,2	13,8	55,2	11,8
Diarrea	56,2	8,1	58,2	8,6
Rash/descamación	38,1	7,6	49,8	8,9
Vómitos	37,4	9,2	40,6	7,5
Mialgia	32,2	5,6	30,2	3,8
Anemia	32,0	4,9	34,8	6,4

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 60 MESA DE ENTRADAS

705

Tabla 9: Número de pacientes (%) con reacciones adversas donde la Frecuencia es ≥10% en cualquier grupo (Conjunto de análisis completo) en los ensayos clínicos en fase 3 de GIST maligno y/o no amputable

	Imatinib 400 mg N=818		Imatinib 800 mg N=822	
Término Específico o Reportado	**Todos los grados %**	**Grados 3/4/5 %**	**Todos los grados %**	**Grados 3/4/5 %**
Anorexia	31,1	6,6	35,8	4,7
Otras toxicidades GI	25,2	8,1	28,1	6,6
Dolor de cabeza	22,0	5,7	19,7	3,6
Otros dolores (excluyendo dolor relacionado al tumor)	20,4	5,9	20,8	5,0
Otra toxicidad dermatológica/piel	17,6	5,9	20,1	5,7
Leucopenia	17,0	0,7	19,6	1,6
Otros Síntomas constitucionales	16,7	6,4	15,2	4,4
Tos	16,1	4,5	14,5	3,2
Infección (sin neutropenia)	15,5	6,6	16,5	5,6
Prurito	15,4	5,4	18,9	4,3
Otra toxicidad neurológica	15,0	6,4	15,2	4,9
Constipación	14,8	5,1	14,4	4,1
Otra toxicidad renal/genitourinaria	14,2	6,5	13,6	5,2
Artralgia (dolor articular)	13,6	4,8	12,3	3,0
Disnea (Acortamiento de la respiración)	13,6	6,8	14,2	5,6
Fiebre en ausencia de neutropenia (ANC<1,0x10^9/L)	13,2	4,9	12,9	3,4
Tudoración	12,7	4,6	8,5	2,8
Otras hemorragias	12,3	6,7	13,3	6,1
Ganancia de peso	12,0	1,0	10,6	0,6
Alopecia	11,9	4,3	14,8	3,2
Dispepsia/Ardor de estómago	11,5	0,6	10,9	0,5
Neutropenia/granulocitopenia	11,5	3,1	16,1	4,1
Rigores/estremecimientos	11,0	4,6	10,2	3,0
Mareos/aturdimiento	11,0	4,8	10,0	2,8
Incrementos en la creatinina	10,8	0,4	10,1	0,6
Flatulencia	10,0	0,2	10,1	0,1
Estomatitis/faringitis (oral/mucositis faríngea)	9,2	5,4	10,0	4,3
Linfopenia	6,0	0,7	10,1	1,9

No se informaron anormalidades severas o clínicamente relevantes de los valores de laboratorio hematológicos de rutina o bioquímicos, en los ensayos de GIST en Fase 3. Los valores de laboratorio anormales severos informados en los ensayos de GIST en Fase 2 se presentan en Tabla 10.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 61 MESA DE ENTRADAS
2705

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio en ensayo en fase 2 de GIST maligno metastásico y/o no amputable

	400 mg (n=73) %		600 mg (n=74) %	
Grados CTC[1]	**Grado 3**	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Parámetros Hematológicos				
- Anemia	3	0	8	1
- Trombocitopenia	0	0	1	0
- Neutropenia	7	3	8	3
Parámetros Bioquímicos				
- Creatinina Elevada	0	0	3	0
- Albúmina Elevada	3	0	4	0
- Bilirrubina Elevada	1	0	1	3
- Fosfatasa Alcalina Elevada	0	0	3	0
- SGOT Elevado (AST)	4	0	3	3
- SGPT Elevado (ALT)	6	0	7	1

[1]Grados CTC: Neutropenia (Grado 3 $\geq$0,5-1,0x10^9/L, Grado 4 <0,5 x10^9/L), trombocitopenia (Grado 3 $\geq$10-50x10^9/L, Grado 4 <10 x10^9/L), anemia (Grado 3 $\geq$68-80 g/L, Grado 4 <65 g/L), creatinina elevada (Grado 3 >3-6 x Límite superior del rango de normalidad [ULN], Grado 4 > 6 x ULN), bilirrubina elevada (Grado 3 >3-10 x ULN, Grado 4 > 10 x ULN), fosfatasa alcalina elevada (Grado 3 > 5-20 x ULN, Grado 4 > 20 x ULN), SGOT o SGPT elevada (Grado 3 > 5-20 x ULN, Grado 4 > 20 x ULN), albúmina (Grado 3<20 g/L)

Tratamiento Adyuvante de GIST

La mayoría de los pacientes tratados tanto con Imatinib como con placebo experimentaron al menos una reacción adversa en algún momento. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron similares a aquellas informadas en otros estudios clínicos de otras poblaciones de pacientes e incluyeron diarrea, fatiga, náuseas, edema, disminución de la hemoglobina, rash, vómito y dolor abdominal. No se informaron reacciones adversas nuevas en el tratamiento adyuvante de GIST que no hayan sido previamente informadas en otras poblaciones de pacientes incluyendo pacientes con GIST inoperable y/o maligno metastásico. Se interrumpió la droga por las reacciones adversas en 57 pacientes (17%) y en 11 pacientes (3%) de los pacientes tratados con Imatinib o con placebo, respectivamente. Edema, disturbios gastrointestinales (náuseas, vómitos, distención abdominal y diarrea), fatiga, baja hemoglobina y erupción fueron las reacciones adversas más frecuentemente informadas en el momento de la interrupción.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motara
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. ROLLO Nº 62 MESA DE ENTRADAS

2705

Tabla 11: Reacciones Adversas reportadas en el ensayo de GIST Adyuvante (≥5% de los pacientes tratados con Imatinib) [1]

Término Preferido	Todos los Grados CTC		Grado 3 CTC y mayores	
	Imatinib (n=337) %	Placebo (n=345) %	Imatinib (n=337) %	Placebo (n=345) %
Diarrea	59,3	29,3	3,0	1,4
Fatiga	57,0	40,9	2,1	1,2
Nauseas	53,1	27,8	2,4	1,2
Edema Periorbital	47,2	14,5	1,2	0
Disminución de la Hemoglobina	46,9	27,0	0,6	0
Edema Periférico	26,7	14,8	0,3	0
Rash (Exfoliante)	26,1	12,8	2,7	0
Vómito	25,5	13,9	2,4	0,6
Dolor Abdominal	21,1	22,3	3,0	1,4
Dolor de cabeza	19,3	20,3	0,6	0
Dispepsia	17,2	13,0	0,9	0
Anorexia	16,9	8,7	0,3	0
Aumento de peso	16,9	11,6	0,3	0
Enzimas Hepáticas (ALT) aumentadas	16,6	13,0	2,7	0
Espasmos musculares	16,3	3,3	0	0
Conteo de neutrófilos disminuido	16,0	6,1	3,3	0,9
Artralgia	15,1	14,5	0	0,3
Conteo de células blancas disminuidas	14,5	4,3	0,6	0,3
Constipación	12,8	17,7	0	0,3
Mareos	12,5	10,7	0	0,3
Enzimas Hepáticas (AST) aumentadas	12,2	7,5	2,1	0
Mialgia	12,2	11,6	0	0,3
Creatinina sanguínea aumentada	11,6	5,8	0	0,3
Tos	11,0	11,3	0	0
Prurito	11,0	7,8	0,9	0
Disminución de Peso	10,1	5,2	0	0
Hiperglicemia	9,8	11,3	0,6	1,7
Insomnio	9,8	7,2	0,9	0
Lagrimeo incrementado	9,8	3,8	0	0
Alopecia	9,5	6,7	0	0
Flatulencia	8,9	9,6	0	0
Rash	8,9	5,2	0,9	0
Distensión Abdominal	7,4	6,4	0,3	0,3
Dolor de espalda	7,4	8,1	0,6	0
Dolor en las extremidades	7,4	7,2	0,3	0
Hipokalemia	7,1	2,0	0,9	0,6
Depresión	6,8	6,4	0,9	0,6
Edema Facial	6,8	1,2	0,3	0
Incrementos de la fosfatasa alcalina	6,5	7,5	0	0
Piel seca	6,5	5,2	0	0
Disgeusia	6,5	2,9	0	0
Dolor del abdomen superior	6,2	6,4	0,3	0
Neuropatía periférica	5,9	6,4	0	0
Hipocalcemia	5,6	1,7	0,3	0
Leucopenia	5,0	2,6	0,3	0
Conteo de plaquetas disminuido	5,0	3,5	0	0

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. DISPOSICIÓN 63 MESA DE ENTRADAS

2705

Tabla 11: Reacciones Adversas reportadas en el ensayo de GIST Adyuvante (≥5% de los pacientes tratados con Imatinib) [1]

	Todos los Grados CTC		Grado 3 CTC y mayores	
Término Preferido	**Imatinib (n=337) %**	**Placebo (n=345) %**	**Imatinib (n=337) %**	**Placebo (n=345) %**
Estomatitis	5,0	1,7	0,6	0
Infección del tracto respiratorio superior	5,0	3,5	0	0
Visión borrosa	5,0	2,3	0	0

[1] Todas las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes son listadas más allá de la sospecha de relación con el tratamiento. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contado sólo una vez en la categoría de la reacción adversa.

Información adicional de Ensayos Clínicos Múltiples

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas durante los ensayos clínicos de Imatinib.

Desórdenes cardíacos:

Estimado: 0,1% - 1%: insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, palpitaciones, edema pulmonar.

Estimado 0,01% - 0,1%: arritmia, fibrilación atrial, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Desórdenes vasculares:

Estimado: 1% - 10%: enrojecimiento, hemorragia.

Estimado: 0,1% - 1%: hipertensión, hipotensión, enfriamiento periférico, fenómeno de Reynaud, hematoma.

Pruebas clínicas de Laboratorio:

Estimado: 0,1% - 1%: creatina fosfoquinasa en sangre aumentada

Estimado 0,01% - 0,1%: amilasa en sangre aumentada

Dermatológico

Estimado: 1% - 10%: piel reseca, alopecia, edema facial, eritema, reacción de fotosensibilidad.

Estimado 0,1% - 1%: dermatitis exfoliativa, erupción bullosa, desórdenes en las uñas, púrpura, psoriasis, erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, tendencia a hematomas aumentada, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, onicoclasis, foliculitis, petequias.

Estimado 0,01% - 0,1%: rash vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa generalizada aguda, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica.

Digestivo:

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

Estimado 0,1% - 1%: úlcera gástrica, estomatitis, ulceración en la boca, eructación, melena, esofagitis, ascitis, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis.

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 64 MESA DE ENTRADAS

2705

Desórdenes generales y Condiciones del Sitio de Administración
Estimado: 1% - 10%: debilidad, anasarca, escalofríos.
Estimado 0,1% - 1%: malestar
Hematológico:
Estimado 1% - 10%: pancitopenia, neutropenia febril
Estimado 0,1% - 1%: trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Estimado 0,01% - 0,1%: anemia hemolítica, anemia aplásica
Hepatobiliar:
Estimado 0,1% - 1%: insuficiencia hepática y necrosis hepática[1]
[1]Incluídas algunas muertes
Hipersensibilidad:
Estimado 0,01%-0,1%: angioedema.
Infecciones:
Estimado 0,1%-1%: sepsis, herpes simplex, herpes zoster, cellulitis, urinary tract infection, gastroenteritis
Estimado 0,01%-0,1%: infección por hongos.
Metabólico y Nutricional:
Estimado del 1% -10%: disminución del peso
Estimado del 0,1% -1%: hipofosfatemia, deshidratación, gota, aumento del apetito, disminución del apetito, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Estimado 0,01% -0,1%: hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos musculoesqueléticos:
Estimado del 1% -10%: inflamación de las articulaciones
Estimado del 0,1% -1%: rigidez de las articulaciones y muscular
Estimado 0.01% -0.1%: debilidad muscular, artritis.
Sistema nervioso / psiquiátricos:
Estimado del 1% -10%: parestesia, hipoestesia.
Estimado del 0,1% -1%: síncope, neuropatía periférica, somnolencia, cefalea, pérdida de memoria, disminución de la libido, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor
Estimado 0,01% -0,1%: aumento de la presión intracraneal, estado confusional, convulsiones, neuritis óptica.
Renal:
Estimado del 0,1% -1%: insuficiencia renal aguda, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria, dolor renal.
Reproductivo:
Estimado del 0,1% -1%: aumento de las mamas, menorragia, disfunción sexual, ginecomastia, disfunción eréctil, menstruación irregular, dolor en el pezón, edema escrotal.
Respiratorio:
Estimado del 1% -10%: epistaxis.
Estimado del 0,1% -1%: derrame pleural.
Estimado 0,01% -0,1%: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, dolor pleural, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 65 MESA DE ENTRADAS
2705

Órganos de los sentidos:
Estimado del 1% -10%: conjuntivitis, visión borrosa, edema de los párpados, hemorragia conjuntival, sequedad ocular.
Estimado del 0,1% -1%: vértigo, tinnitus, irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular, la pérdida de audición
Estimado 0,.01% -0,1%: papiledema[1], glaucoma, cataratas.
Experiencia Postmarketing
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso Imatinib luego de haber sido aprobado. Debido a que las reacciones adversas son informadas voluntariamente de una población de cierto tamaño, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Trastornos del sistema nervioso central: edema[2] cerebral
Trastornos de los ojos: hemorragia vítrea.
Trastornos cardíacos: pericarditis, taponamiento cardíaco[2].
Trastornos vasculares: trombosis/embolia, shock anafiláctico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: infecciones respiratorias agudas failure[2], enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales: íleo / obstrucción intestinal, hemorragia del tumor/necrosis tumoral, perforación[2] gastrointestinal, diverticulitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: queratosis liquenoide, liquen plano, necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: necrosis avascular/osteonecrosis de la cadera, rabdomiolisis/miopatía.
Trastornos de la reproducción: cuerpo lúteo hemorrágico/quiste ovárico hemorrágico
En algunos casos de reacciones dermatológicas bullosas, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson comunicadas durante la vigilancia post-comercialización, se observó reacción dermatológica recurrente frente a la reexposición. Varios informes extranjeros post-marketing han descripto casos en los cuales los pacientes toleraron la reintroducción de la terapia con Imatinib después de la resolución o la mejoría de la reacción bullosa. En estos casos, Imatinib se reanudó a la dosis más baja que aquella en la que se produjo la reacción y algunos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticoides o antihistamínicos.
[2] Incluídas algunas muertes.

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.
Sobredosis en adultos:
1.200 a 1.600 mg (duración varía entre 1 y 10 días): náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea eritema, edema, inflamación, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, dolor de cabeza, disminución del apetito.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 66 MESA DE ENTRADAS
2705

1.800 a 3.200 mg (tan alto como 3.200 mg diarios durante 6 días): debilidad, mialgia, aumento de CPK, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.
6.400 mg (dosis única): se informó un caso en la literatura de un paciente que experimentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, recuento de neutrófilos disminuido, aumento de transaminasas.
8 a 10 g (dosis única): han sido reportados dolor gastrointestinal y vómito. Un paciente con crisis blástica mieloide experimentó elevación de grado 1 de creatinina en suero, ascitis y elevados niveles de transaminasas hepáticas grado 2 y elevación de grado 3 de bilirrubina después de tomar inadvertidamente 1.200 mg de Imatinib diariamente durante 6 días. La terapia fue interrumpida temporalmente y se revirtieron por completo todas las anomalías dentro de 1 semana. El tratamiento se reanudó con una dosis de 400 mg diarios sin recurrencia de reacciones adversas. Otro paciente desarrolló calambres musculares severos después de tomar 1.600 mg de Imatinib diariamente durante 6 días. Tras la interrupción de la terapia ocurrió la resolución completa de los calambres musculares posteriormente se reanudó el tratamiento. Otro paciente que prescribía 400 mg diarios, tomó 800 mg de Imatinib en 1 día y 1.200 mg en el día 2. La terapia fue interrumpida, no se produjeron reacciones adversas y luego el paciente reanudó la terapia.
Sobredosis pediátrica:
Un varón de 3 años de edad, expuesto a una dosis única de 400 mg experimentó vómitos, diarrea y anorexia y otro varón de 3 años de edad, expuesto a una dosis única de 980 mg experimentó disminución de glóbulos blancos y diarrea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVAR ENTRE 15-30°C. PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.
PRESENTACIÓN: Comprimidos recubiertos 400 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires.
ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.
Revisión: Abril 2012.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

ERIOCHEM

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 67 MESA DE ENTRADAS

[redacted]

2705

IMATINIB ERIOCHEM
IMATINIB
Comprimidos recubiertos 400 mg
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA: Cada comprimido recubierto contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg, Excipientes c.s.

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

CONSERVAR ENTRE 15-30°C. PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

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

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires.

ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

[redacted]

IMATINIB ERIOCHEM
IMATINIB
Comprimidos recubiertos 400 mg
Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008002-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2705, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por ERIOCHEM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMATINIB ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA, PARANA, ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB ERIOCHEM.

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

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. PACIENTES CON (LMC) (PH+) EN FASE CRONICA, ACELERADA O CRISIS BLASTICA, CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. PACIENTES PEDIATRICOS CON LMC PH+ EN FASE CRONICA RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA O CON ENFERMEDAD RECIDIVADA LUEGO DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA O RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO TALES COMO MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O MEJORIA EN LA SOBREVIDA. PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (LLAPH+), RECURRENTE O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO / MIELOPROLIFERATIVO (SMD/SMP) ASOCIADOS CON REESTRUCTURACION GENETICA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SIN LA MUTACION DEL C- KIT D816V O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C- KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LCE) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIPILI -PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA

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

PACIENTES CON SHE Y/O LEC CON QUINASA DE FUSION FIPILI-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECURRENTE Y / O METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEGI/GIST) METASTASICO MALIGNO Y/O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES ADULTOS LUEGO DE LA RESECCIÓN DE TEGI KIT (CD117) POSITIVO.

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: OXIDO DE HIERRO MARRON 0.9 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 23 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 30 mg, CROSPOVIDONA 125 mg, CELLACTOSE 80 244 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, POLIETILENLICOL, DIOXIDO DE TITANIO 25.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: ENTRE 15ºC Y 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA

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

HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ERIOCHEM S.A. el Certificado Nº 57120, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 MAY 2013 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2705

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