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

DISPOSICIÓN Nº 2749

BUENOS AIRES, 09 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016073-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LAFEDAR 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 2749

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 2749

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 UTINIB 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 LAFEDAR 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 notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

DISPOSICIÓN Nº 2749

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

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:1-0047-0000-016073-11-7

DISPOSICIÓN Nº: 2749

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 2749

Nombre comercial: UTINIB

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 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: UTINIB 100

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. EL SEGUIMENTO SE LIMITA A 5 AÑOS. PACIENTES CON LMC PH+ EN FASE CRÓNICA, 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 DEL 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 POSITIVA (LLAPH+), RECAIDA O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO / TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO (SMD/TMP) ASOCIADOS CON REARREGLOS GENETICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SI LA MUTACION DEL D816V C- KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA PACIENTES CON SHE Y / O LEC CON QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECIDIVANTE Y / METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEG/GIST) METASTASICO MALIGNO Y / O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. PACIENTES ADULTOS DESPUES DE LA RESECCION CON CRITERIO ADYUVANTE DE TEG/GIST. LA EFECTIVIDAD DE UTINIB SE BASA EN LOS

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

PORCENTAJES TOTALES DE REMISION HEMATOLOGICA Y CITOGENETICA Y EN LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LA LMC, EN LOS PORCENTAJES DE REMISION HEMATOLOGICA EN LA MASTOCITOSIS SISTEMICA (MS), EL SHE O LEC EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA Y LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LOS TEG/GIST DE CARACTER IRRESECABLE O METASTASICO, EN LA SOBREVIDA LIBRE DE RECIDIVA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TEG/GIST Y EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA EN EL DESP. SE HA DEMOSTRADO UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA EN ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS UNICAMENTE EN LA LMC EN FASE CRONICA RECIEN DIAGNOSTICADA Y EN LOS TEG/GIST.

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: OXIDO DE HIERRO MARRON 0.06 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, TALCO 12.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.27 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OPADRY Y5-1-7003 7.00 mg, CROSPOVIDONA 12.50 mg, MANITOL 75.50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS

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

RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: UTINIB 400.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. EL SEGUIMENTO SE LIMITA A 5 AÑOS. PACIENTES CON LMC PH+ EN FASE CRÓNICA, 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 DEL 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 POSITIVA (LLAPH+), RECAIDA O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME

MIELODISPLASICO / TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO (SMD/TMP) ASOCIADOS CON REARREGLOS GENETICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SI LA MUTACION DEL D816V C- KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA PACIENTES CON SHE Y / O LEC CON QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECIDIVANTE Y / METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEG/GIST) METASTASICO MALIGNO Y / O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. PACIENTES ADULTOS DESPUES DE LA RESECCION CON CRITERIO ADYUVANTE DE TEG/GIST. LA EFECTIVIDAD DE UTINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES TOTALES DE REMISION HEMATOLOGICA Y CITOGENETICA Y EN LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LA LMC, EN LOS PORCENTAJES DE REMISION HEMATOLOGICA EN LA MASTOCITOSIS SISTEMICA (MS), EL SHE O LEC EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA Y LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LOS TEG/GIST DE CARACTER IRRESECABLE O METASTASICO, EN LA SOBREVIDA LIBRE DE RECIDIVA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TEG/GIST Y EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA EN EL DESP. SE HA DEMOSTRADO UN

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

AUMENTO DE LA SOBREVIDA EN ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS UNICAMENTE EN LA LMC EN FASE CRONICA RECIEN DIAGNOSTICADA Y EN LOS TEG/GIST.

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 0.12 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 10.00 mg, TALCO 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.08 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, OPADRY Y5-1-7003 14.00 mg, CROSPOVIDONA 50 mg, MANITOL 302 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2749

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 2749

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

LAFEDAR
LABORATORIOS REGIONALES ARGENTINOS

Folio
N° 17

8. Proyecto de Prospecto

UTINIB
IMATINIB 100 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto contiene

Imatinib (como mesilato 119,48 mg)	100,00 mg	400,00 mg
Crospovidona	12,50 mg	50,00 mg
Celulosa microcristalina	26,27 mg	105,08 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg	10,00 mg
Manitol	75,50 mg	302,00 mg
Talco	12,50 mg	50,00 mg
Opadry YS-I-7003	7.00 mg	14,00 mg
Oxido de hierro marrón	0,06 mg	0,12 mg

ACCION TERAPEUTICA
Inhibidor de la proteína tirosina quinasa. Código ATC: L01XX28

INDICACIONES
Imatinib esta indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con diagnostico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica. El seguimiento se limita a 5 años.
- 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 transplante de medula 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 (LLAPh+), recaída o refractaria.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplástico/trastorno mieloproliferativo (SMD/TMP) asociados con rearreglos genéticos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) si la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido.
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofilico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobrexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (deleción de aleloCHIC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα negativa o desconocida.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, recidivante y/o metastasico.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

- Pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEG/GIST) metastático maligno y/o Kit (CD117) positivo no resecable.
- Pacientes adultos después de la reseccion con criterio adyuvante de TEG/GIST. La efectividad de Utinib se basa en los porcentajes totales de remisión hematológica y citogenética y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en la LMC, en los porcentajes de remisión hematológica en la mastocitosis sistémica (MS), el SHE o la LEC, en los porcentajes de remisión objetiva y en la sobrevida libre de progresión del cáncer en los TEGI/GIST de carácter irresecable o metastasico, en la sobrevida libre de recidiva en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST y en los porcentajes de remisión objetiva en el DFSP (ver "Acción farmacológica"). Se ha demostrado un aumento de la sobrevida en ensayos clínicos controlados únicamente en la LMC en fase crónica recién diagnosticada y en los TEGI/GIST.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe de forma potente la tirosina quinasa Bcr-Abl in Vitro, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares Bcr-Abl positivas y de células leucémicas frescas de pacientes con LMC o LLA Ph+. En ensayos de cultivo de colonias utilizando sangre periférica ex vivo y muestras de célula ósea, Imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC.

In vivo el compuesto muestra tener actividad antitumoral como agente único en modelos animales, utilizando células tumorales Bcr - Abl positivas. Además, Imatinib es un potente inhibidor del receptor tirosinquinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de células stem (SCF), c - Kit e inhibe los procesos celulares mediados por el PDGF y SCF. In Vitro Utinib inhibe los procesos celulares mediados por el PDGF y SCF. In Vitro, Imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células neoplásicas de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresa una mutación activadora de Kit. Se ha propuesto que en la patogenia de SMD/TMP,SHE/LEC y DFSP podrían estar implicadas la activación constitutiva del PDGFR o de las proteínas tirosina quinasas Abl a raíz de una fusión con diversas proteínas o de la producción constitutiva de PDGF. Por otro lado, la activación constitutiva de c-Kit o PDGFR podría estar implicada en la patogenia de la MS. Imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células impulsada por la actividad desregulada de las quinasas PDGFR, Kit y Abl.

POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con hemopatías y sarcomas malignos según proceda. La dosis prescripta debe ser administrada por vía oral, con una comida y un vaso grande con agua. Las dosis de 400 ó 600 mg deben administrarse 1 vez al día, y la dosis de 800mg debe administrarse en 2 tomas de 400mg una en la mañana y otra en la noche.

Para los pacientes con dificultades para tragar los comprimidos recubiertos, se podrán dispersar los mismos en 1 vaso con agua no gasificado o con jugo de manzana. El numero requerido de comprimidos será colocado en un vaso con el volumen apropiado de la bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para el comprimido de 400 mg) revolviendo con una cuchara. La suspensión obtenida debe ser administrada

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio
N° 12

inmediatamente después de haber obtenido la desintegración completa del/os comprimido/s.

Dosificación en LMC

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg / día para pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg / día para pacientes adultos en fase acelerada o crisis blástica. El tratamiento deberá continuarse mientras exista beneficio para el paciente. El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg en pacientes en la fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg a un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400mg 2 veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse en ausencia de reacciones adversas severas, y de neutropenia o de trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; pérdida de la respuesta hematológica o citogenética conseguida anteriormente. La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LMC en fase crónica o avanzada se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m^2 (sin superar un total de 600 mg por día). Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en 2 tomas (una en la mañana y otra en la noche). La recomendación posológica se fundamenta en una pequeña población de pacientes pediátricos (ver acción farmacológica y farmacocinética).

Se carece de experiencia sobre el uso de Imatinib en niños menores de 2 años.

La dosis recomendada de Imatinib es de 260 mg/m^2/día para niños con LMC Ph+ recurrente tras el transplante de medula o que son resistentes a la terapia con interferón α.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Imatinib en pacientes con LA Ph+ es de 600 mg/día.

Síndrome mielodisplastico/Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

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

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para pacientes con MSA sin la mutación de D816C c-Kit. Si el estado mutacional del c-Kit. es desconocido o no disponible, el tratamiento con 400 mg/día puede ser considerado para pacientes con MSA que no responden satisfactoriamente a otras terapias.

En pacientes con MSA asociado a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la fusión de la quinasa FIP1L1-PDGFRα, se recomienda iniciar con una dosificación de 100 mg/día. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg para estos pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

Folio N° 20

Síndrome eosinofilico/Leucemia eosinlfilica

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofilico/leucemia eosinofilica con fusión de la quinasa FIP1L1-PDGFRα demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg para estos pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

El tratamiento debe ser continuado mientras el paciente continúe beneficiándose del mismo.

Dosificación en TEGI/GIST

La dosis recomendada de Utinib es de 400 mg o de 600 mg/día para pacientes adultos con TEGI/GIST no resecable y/o metastasico.

El aumento de la dosis de 400 a 600 u 800 mg debe ser considerado en ausencia de reacciones adversas de la droga cuando las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento con Imatinib debe ser continuado hasta que haya progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg al día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la reseccion de TEGI/GIST. Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con. Imatinib

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Imatinib en pacientes con DFSP es de 800 mg/día.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de Imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después puede reanudarse el tratamiento, según corresponda, dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se observara aumento de bilirrubina > 3 del LSN o de las transaminasas hepáticas en > 5 x LSN, deberá suspenderse la administración de Imatinib hasta tanto los niveles de bilirrubina hayan retornado a < $1,5_x$ LSN y los niveles de transaminasas a < $2,5_x$ LSN. El tratamiento con Imatinib puede ser entonces continuado con una dosis diaria reducida. En adultos la dosis será reducida de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en niños de 260 a mg/m^2/día o de 340 a 260 mg/m^2/día.

Reacciones adversas hematológicas

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS PEDIÁTRICOS ARGENTINOS

Folio N° 21

Cuadro: Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα (dosis inicial de 100 mg)	RAN <1,0x10^9/L y/o plaquetas <50x10^9/L	1. Suspender Imatinib hasta que el RAN ≥ 1,5x10^9/L y las plaquetas ≥75x10^9/L. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Utinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave)
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI/GIST (dosis inicial de 400 mg)	RAN <1,0x10^9/L y/o plaquetas <50x10^9/L	1. Suspender Imatinib hasta que el RAN ≥ 1,5x10^9/L y las plaquetas ≥75x10^9/L. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave). 3. Ante recidivas de RAN <1,0x10^9/L o plaquetas <50x10^9/L, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (300 mg)
LMC pediátrica en fase crónica (dosis de 340 mg/m^2)	RAN <1,0x10^9/L y/o plaquetas <50x10^9/L	1. Suspender Imatinib hasta que el RAN ≥ 1,5x10^9/L y las plaquetas ≥75x10^9/L. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Imatinib (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa grave 3. Ante recidivas de RAN <1,0x10^9/L o plaquetas <50x10^9/L, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (260 mg/m^2)
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg[c])	[a] RAN <0,5x10^9/L y/o plaquetas <10x10^9/L	1. Verificar si la citopenia esta relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Imatinib a 400 mg[b]. 3. Si la citopenia persiste durante 2 meses, reducir la dosis a 400

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio
N° 22

		mg[b] Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Imatinib hasta que el RAN <1,0x10^9/L y/o plaquetas <20x10^9/L, y luego reanudar el tratamiento con una dosis de 300 mg[d].
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	RAN <1,0x10^9/L y/o plaquetas <50x10^9/L	1. Suspender Imatinib hasta que el RAN ≥ 1,5x10^9/L y las plaquetas ≥75x10^9/L. 2. Reanudar el tratamiento con una dosis de Imatinib de 600 mg. 3. Ante recidivas de RAN <1,0x10^9/L o plaquetas <50x10^9/L, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Imatinib (400 mg)

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

[a] después de al menos 1 mes de tratamiento

[b] o 260 mg/m^2 en niños

[c] o 340 mg/m^2 en niños

[d] o 200 mg/m^2 en niños

Uso en Pediatría

No hay experiencia en el uso de Imatinib en niños menores de 2 años de edad.

Es muy limitada la experiencia con Imatinib en otras indicaciones en niños menores de 3 años.

Insuficiencia hepática

Imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con una disfunción hepática leve, moderada o grave recibirán la dosis mínima recomendada de 400 mg/día, que se podrá reducir en caso de toxicidad inadmisible (Ver Advertencias, Precauciones, Reacciones adversas, Acción farmacológica y Farmacocinética).

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio
N° 23

Insuficiencia renal

Imatinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal. Debido a que la depuración renal de Imatinib es insignificante, no es de esperar en pacientes con insuficiencia renal, un descenso de la depuración renal total. Los pacientes con disfunción renal leve o moderada deben empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg/día. Aunque se dispone de información muy limitada (ver Acción farmacológica y Farmacocinética), los pacientes con disfunción renal grave o dializados también podrían empezar el tratamiento con la dosis de 400 mg; sin embargo, se recomienda cautela en estos casos. La dosis puede reducirse en caso de intolerancia o aumentarse en caso de ineficiencia (Ver Advertencia y Precauciones).

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas farmacocinéticas relacionadas con la edad, en pacientes adultos incluidos en estudios clínicos donde más del 20% de los pacientes tenían 65 ó más años de edad. No es necesaria una recomendación específica de ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Para minimizar el riesgo de molestias gastrointestinales, deberá tomarse Imatinib con una comida y un vaso grande con agua.

Cuando Imatinib es administrado con otros medicamentos, hay potencial de interacción medicamentosa.

Un paciente que estaba tomando paracetamol regularmente, murió por insuficiencia hepática aguda. Si bien la etiología es desconocida actualmente, debe tenerse precaución, especialmente cuando se usa el paracetamol.

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Imatinib. En estos pacientes deben vigilarse de cerca las concentraciones de TSH.

Si la función hepática está alterada, puede esperarse que la exposición a Imatinib esté aumentada. Imatinib deberá ser utilizado con precaución en pacientes con disfunción hepática. En estos casos, los recuentos de sangre periférica y las enzimas hepáticas deben ser cuidadosamente controladas.

No puede darse una recomendación específica respecto al ajuste de dosis en esta circunstancia, dado que no se han realizado ensayos clínicos con Imatinib en pacientes con daño hepático.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Al combinar Imatinib con regímenes de quimioterapia agresiva, se ha observado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta por la elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Además se han notificado casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática al combinar Imatinib con regímenes de quimioterapia que provocan disfunción hepática (Ver Reacciones Adversas).

Se han notificado ocasionalmente casos de sobrecarga hídrica (derrame pleural, edemas, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con LMC recientemente diagnosticada tratados con Imatinib, por lo que se recomienda pesar de forma regular a los pacientes. Deberá estudiarse cuidadosamente cualquier aumento rápido e inesperado de peso y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte adecuadas. En los estudios clínicos hubo un aumento de estos eventos en los pacientes de edad avanzada y en aquellos con historia previa de enfermedad cardíaca.

Pacientes con enfermedades cardíacas o con factores de riesgo de falla cardíaca deberán ser monitoreados cuidadosamente y cualquier paciente con signos o síntomas relacionados con falla cardíaca debe ser evaluado y tratado.

En los pacientes con SHE y afectación cardíaca, el inicio del tratamiento con Imatinib se ha asociado con casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda. Se ha informado que esta reacción es reversible con la administración de corticoesteroides sistémicos, medidas complementarias para sostener la circulación y la interrupción temporal del tratamiento con Imatinib Los trastornos mielodisplásicos/mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica podrían asociarse con concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE o LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados con concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno de estos análisis resulta anormal, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (1-2 MG/Kg.) durante un período de 1 a 2 semanas al principio del tratamiento con Utinib.

En los ensayos de la Fase III sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastático, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragia grado 3 / 4 en algún sitio. En el ensayo de Fase II sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastásico (Ensayo B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales e 8 pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en 4 de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intraabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudio haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes (ver Reacciones Adversas).

PRECAUCIONES

Controles de laboratorio

Durante el tratamiento con Imatinib, deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos.

El tratamiento con Imatinib de pacientes con LMC, se ha asociado con neutropenia y / o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias depende de la fase de la enfermedad que se está tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS NACIONALES ARGENTINOS

Folio Nº 25

LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Utinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben Imatinib. Tal como se recomienda en POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Reacciones adversas no hematológicas, estas anormalidades de laboratorio deben ser tratadas interrumpiendo y / o reduciendo la dosis de Utinib.

Imatinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal en forma significativa. Se sabe que el clearance de creatinina se reduce con la edad y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de Imatinib. En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal, probablemente por que tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glicoproteína ácida α (AGP, proteína a la que se une Imatinib). Según la clasificación basada en la depuración de creatinina entre los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl de 40-59 ml/min.) e insuficiencia renal grave (CrCl <20 ml/min.), no existe una correlación entre la exposición a Imatinib y el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, puede reducirse la dosis inicial de Imatinib en caso de intolerancia (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. Ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de. Imatinib Hubo un aumento significativo en la exposición a Utinib (la $C_{máx}$ y el ABC medias de Imatinib aumentaron en un 26 % y 40 % respectivamente) en sujetos sanos cuando se administró conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre Imatinib con inhibidores de la familia de la CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Utinib

Las sustancias que son inductoras de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de. Imatinib La administración conjunta de medicamentos que inducen la CYP3A4 (por Ej. dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, o hierba de San Juan [Hypericum perforatum]) pueden reducir la exposición a Imatinib

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de 600 MG diarios de rifampicina durante 8 días, seguido de una dosis única de 400 MG de, Imatinib aumentó el clearance de de la dosis oral de Imatinib en 3,8 (IC 90% = 3,5-4,3 veces), que representa descensos promedio de $C_{máx}$ y, ABC $_{(0-24)}$ y ABC $_{(0-\infty)}$ en 54%, 68% y 74% de los respectivos valores sin tratamiento de rifampicina.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio
Nº 26

Similares resultados fueron observados en pacientes con gliomas tratados con Imatinib mientras se medicaban con drogas antipilépticas inductoras de enzimas tales como carbamazepina, oxacarbazepina, fenitoína, fosfenitoína y primidona. El ABC plasmático para el Imatinib decrece al 73% comparado con pacientes no tratados con drogas antipilépticas inductoras de enzimas. En 2 estudios publicados, la administración concomitante de Imatinib y un producto que contiene hierba de San Juan derivó en una reducción del 30-32% del ABC de. Imatinib En pacientes donde esta indicado el uso de rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deberá ser considerado el uso de agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Fármacos a los que Imatinib puede alterar su concentración plasmática

a Imatinib umenta la $C_{máx}$ y el ABC media de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 2 y 3.5 veces respectivamente, lo que indica una inhibición del CYP3A4 por el. Imatinib Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Utinib con sustratos de la CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (por ejemplo: ciclosporina o pimozida). Imatinib puede incrementar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (por ejemplo: triazol-benzodiacepinas, bloqueantes dihidropiridínicos del canal cálcico, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, etc.). Imatinib también inhibe la actividad in Vitro de CYP2C9 y CYP2C9. Se observó una prolongación del tiempo de protrombina luego de la co-administración con warfarina. Cuando se administran cumarinas, se hace necesario el seguimiento controlado a tiempos de protrombina al comienzo y finalización del tratamiento con Imatinib y cuando se modifica la dosificación. Alternativamente, deberá ser considerado el uso de heparina de bajo peso molecular.

Imatinib inhibe in Vitro la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a la que afectan la actividad del CYP3A4. Imatinib a una dosis de 400 MG 2 veces al día tuvo un efecto inhibitorio moderado sobre metabolismo de metrópoli por el CYP2D6, aumentando la $C_{máx}$ y, ABC del metropolol en aproximadamente 23%. La co-administración de Imatinib con sustratos del CYP2D6 como metoprolol, no parece ser un factor de riesgo para la interacción droga-droga por lo que no sería necesario ajustar la dosis.

In Vitro, i Imatinib nhibe la O-glucuronidación del paracetamol o acetaminofeno (valor de Ki igual a 58,5 µmol/L con concentraciones terapéuticas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de Imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos de toxicidad preclínica) y se desconoce el riesgo potencial para el feto. Imatinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad de procrear

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil para que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio
N° 27

Lactancia

Tanto el Imatinib como su metabolito activo pueden distribuirse en la leche humana. El gradiente leche plasma fue determinado en 0,5 para Imatinib y 0,9 para su metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche considerando la combinación de concentración de Imatinib y su metabolito y el máximo de ingesta diaria de leche de un infante, es de esperar que la exposición total sea baja (~10% de la dosis terapéutica). Sin embargo, como los efectos de una exposición a dosis bajas en los infantes es desconocido, las mujeres que se encuentran bajo tratamiento con Imatinib no pueden amamantar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Al no existir información acerca del posible efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas, los pacientes deberán ser informados de que pueden experimentar efectos indeseables tales como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con Utinib. Se recomienda precaución al conducir un automóvil u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

En los pacientes con cáncer en estadios avanzados se pueden presentar numerosos factores de confusión que dificultan la evaluación de la causalidad de eventos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y las numerosas medicaciones concomitantes que reciben los pacientes.
Imatinib fue bien tolerado con dosis orales diarias crónicas en pacientes con LMC, incluyendo a los pacientes pediátricos. La mayoría de los pacientes experimentaron eventos adversos en algún momento, pero la mayoría fueron de grado leve a moderado y en los ensayos clínicos, la discontinuación del tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el fármaco, solo se observo en el 2,4% de los pacientes con diagnostico reciente, en el 4% de los pacientes tratados en fase crónica tardía luego de fracaso a interferón, en el 4% de los pacientes tratados en fase acelerado luego de fracaso a interferón y el 5% de os pacientes tratados en crisis blástica luego del fracaso a interferón. En los estudios de TEGI/GIST (B2222), Imatinib fue discontinuado debido a eventos adversos relacionados con la medicación en un 4% de los pacientes.
Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, con 2 excepciones. Se observó menos mielosupresión en TEGI/GIST y la hemorragia intraneoplásica sólo fue observada en la población TEGI/GIST. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas con más frecuencia fueron náuseas leves, vómitos, diarrea, mialgias, calambres musculares y rash que fueron fácilmente tratables. Un hallazgo común a todos los estudios fueron los edemas periféricos, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o bien reduciendo la dosis de Imatinib en algunos pacientes.

Globalmente, la incidencia de reacciones adversas de todos los grados y la incidencia de reacciones adversas graves fueron similares entre los grupos tratados con 400 y 800 MG, salvo por el edema que se notifico con mayor frecuencia en el grupo que recibió 800 MG en los ensayos clínicos de Fase III realizados en pacientes con TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastasico (ensayos SWOG, EORTC).

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS RECORALES ARGENTINOS

Folio
N° 28

Cuando Imatinib se asocio con una quimioterapia de dosis elevadas en pacientes con LLA Ph+, se observaron efectos tóxicos hepáticos que tomaron la forma de elevaciones de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.
Diversos efectos adversos tales como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema periférico pueden ser descritos de forma conjunta como "sobrecarga hídrica". Estos efectos pueden normalmente ser tratados interrumpiendo el tratamiento con, Imatinib administrando diuréticos u otras medidas terapéuticas de soporte adecuadas. Sin embargo, algunos de estos efectos pueden ser graves o implican riesgo para la vida. Varios pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y falla renal.
Las reacciones adversas (ver cuadros) se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1 / 10), frecuentes (≥ 1 / 100, < 1 / 10), poco frecuentes (≥ 1 / 1000, < 1 / 100), raras (≥ 1 / 10000, < 1 / 1000), muy raras (< 1 / 10000), incluidos los informes aislados. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en el cuadro se derivan de los estudios que se efectuaron para justificar el registro del medicamento para el tratamiento de la LMC y los TEGI/GIST.

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: sepsis, neumonía[1], herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, nasofaringitas, sinusitis, celulitis, gripe, infecciones del tracto urinario.
Raras: infecciones fúngicas.
Trastornos de la Sangre y del sistema linfático:
Muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia.
Frecuentes: pancitopenia, neutropenia febril.
Poco frecuentes: trombocitopenia, depresión de medula ósea, eosinofilia, linfopenia, linfadenopatía.
Raras: anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: anorexia.
Pocos frecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipokalemia, aumento del apetito, falta de apetito, gota, Hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia.
Raras: hiperkalemia, hipomagnesemia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: insomnio
Poco frecuentes: depresión, ansiedad, disminución de la libido.
Raras: estado confusional

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: cefalea[3]
Frecuentes: mareo, disgeusia, parestesias, hipoestesia
Pocos frecuentes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, migraña, deterioro de la memoria, ciática, temblor, síndrome de pierna inquieta.
Raras: aumento de la presión intracraniana, convulsiones, neuritis óptica.

Trastornos oculares
Frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa, hemorragia conjuntival, ojo seco, edema orbitario.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

Folio N°28

Poco frecuentes: irritación ocular, edema orbital, hemorragia de la esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, dolor ocular, edema macular.
Raras: papiledema, catarata, glaucoma.

Trastornos auditivos y del laberinto
Poco frecuentes: vértigo, tinnitus, pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos:
Poco frecuentes: palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva[3], edema pulmonar, taquicardia.
Raras: arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto al miocardio, angina de pecho, derrame pericardio.

Trastornos vasculares
Frecuentes: rubefaccion[4], hemorragia.
Poco frecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, sensación de frío, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: epistaxis, disnea, tos.
Poco frecuentes: derrame plural[5], dolor faringo-laringeo, faringitis.
Raras: fibrosis pulmonar, dolor pleurítico, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales.
Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal[6].
Frecuentes: distensión abdominal, flatulencia, constipación, reflujo gastroesofágico, boca seca, gastritis.
Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal[7], ascitis, úlcera gástrica, estomatitis, ulceración bucal, eructos, melena, hematemetesis, esofagitis, disfagia, pancreatitis, queilitis.
Raras: colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares.
Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas.
Poco frecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia.
Raras: insuficiencia hepatica[9], necrosis hepatica[9].

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.
Muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis / eczema / erupción
Frecuentes: edema facial, prurito, eritema, piel seca, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.
Raras: petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:
Muy frecuentes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético, incluida mialgia, astralgia, dolor oseo[8].
Frecuentes: tumefacción de las articulaciones
Poco Frecuentes: rigidez muscular y articular.
Raras: artritis, debilidad muscular

Gustavo D. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: falla renal aguda, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco frecuentes: ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, menorragia, dolor de pezón, disfunción sexual, disfunción eréctil, trastornos del ritmo menstrual.

Trastornos generales
Muy frecuentes: retención de líquido, edema y fatiga.
Frecuentes: pirexia, anasarca, debilidad, escalofríos (moderados o intensos).
Poco frecuentes: malestar, dolor de pecho.

Estudios complementarios
Muy Frecuentes: aumento de peso.
Frecuentes: perdida de PESO.
Poco frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatinina serica, aumento de la creatinina-fosfoquinasa serica, aumento de la lactato-deshidrogenasa serica.
Raras: aumento de amilasa serica.
[1] Los casos mas frecuentes de neumonía se notificaron en pacientes con LMC transformada y en pacientes con TEGI/GIST.
[2] La mayor frecuencia de cefalea se registro en los pacientes con TEGI/GIST.
[3] Basándose en el numero de pacientes/años, los acontecimientos cardiacos (incluida la insuficiencia cardiaca congestiva) fueron mas frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.
[4] Los casos de rubefacción fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST, mientras que los acontecimientos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blastica).
[5] La frecuencia de derrame pleural fue mayor en los pacientes con TEGI/GIST y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blastica) que en los pacientes con LMC crónica.
[6/7] Los casos de dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal fueron mas frecuentes en los pacientes con TEGI/GIST.
[8] La frecuencia de dolor osteomuscular y acontecimientos relacionados fue mayor en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI/GIST.
[9] Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
Los siguientes tipos de reacciones se han notificado durante la farmacovigilancia de Imatinib y algunos ensayos clínicos complementarios. Comprenden las notificaciones espontáneas y los acontecimientos adversos graves registrados durante ensayos clínicos más pequeños o en curso y durante programas de disponibilidad ampliada. Dado que estas reacciones se han notificado en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible dar una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación de causa y efecto con la exposición a Imatinib

Gustavo O. Seih
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Cuadro: Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia

Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes	Edema cerebral
Trastornos oculares Raros	Hemorragia vítrea
Trastornos cardiacos Raros	Pericarditis, taponamiento cardiaco
Trastornos vasculares Poco frecuentes Muy raros	Trombosis/embolia Shock anafiláctico
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastinitos Poco frecuentes	Insuficiencia aguda[1], enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales Poco frecuentes Raros	Íleo/obstrucción intestinal, hemorragia/necrosis tumoral, perforación gastrointestinal[2]. Diverticulitis.
Trastornos de la piel y del tejito subcutáneo Poco frecuentes Raros Muy raros	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Queratosis liquenoide, liquen plano. Necrolisis epidérmica toxica.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo Raros	Necrosis avascular/osteonecrosis de la cadera/rabdomiolisis/miopatia
Desordenes reproductivos Muy raros	Hemorragia del cuerpo luteo/hemorragia en quiste ovárico

[1] Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras afecciones concomitantes graves
[2] Se han notificado algunos casos mortales de perforación gastrointestinal.

Anormalidades en los exámenes de laboratorio:

Hematologia
En LMC un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas (≥ 750 mg: estudio de Fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de Grado 3 o 4 (RAN < 1.0×10^9 / L) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50×10^9 / L), fue entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59 - 64 % y 44 - 63 % para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes en fase crónica de LMC recientemente diagnosticada (16,7 % neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia de Grado 4 (RAN < 0.5×10^9/L) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10×10^9/ L) en el 3,6 % y en menos del 1 % respectivamente, de los pacientes con LMC recientemente diagnosticada en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas respectivamente. Estos efectos pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

pero en casos raros puede llevar a la discontinuación definitiva del tratamiento. En niños con LMC, las toxicidades mas frecuentes fueron citopenias de Grado 3 o 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia, y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.
En pacientes con TEGI/GIST irresecable o metastasico maligno (Estudio B2222), se observo anemia Grado 3 y 4 en el 5,4% y 0.7% de los pacientes, respectivamente y pueden haber estado relacionados a sangrado gastrointestinal o intratumoral en al menos algunos de estos pacientes. Se observó neutropenia grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes respectivamente y trombocitopenia Grado 3 en 0.7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia Grado 4. La disminución del recuento de glóbulos blancos y el recuento de neutrófilos ocurrió en su mayoría durante las primeras 6 semanas del tratamiento, con valores que se mantuvieron después relativamente estables.
Bioquímica
La elevación intensa de las transaminasas (0,5%) o de la bilirrubina (<1%) ocurrieron entre los pacientes con LMC y se controlo casi siempre mediante una reducción posologica o interrupción del tratamiento (la duración mediana de estos episodios se aproximo a 1 semana). El tratamiento se suspendió de forma permanente, a causa de las anomalías hepáticas de laboratorio, en menos del 1% de los casos de LMC. El 6,8% de los pacientes con TEGI/GIST (Estudio B2222), manifestó elevaciones de la alanina-aminotransferasa de Grado 3 o 4 y el 4,8%, elevaciones de la aspartatoaminotransferasa de Grado 3 o 4. La elevación de la bilirrubina se registró entre menos del 3% de estos pacientes.
Se produjeron casos de hepatitis
Hepatotoxicidad
La elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina fue infrecuente (< 3 % de los pacientes) y normalmente se trató con reducción o interrupción de dosis (la mediana de la duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0.5 % de los pacientes el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. Sin embargo, un paciente en fase acelerada murió por falla hepática aguda, en la que no pudo descartarse formalmente la interacción del fármaco con dosis elevadas de paracetamol (ver Interacciones con otros medicamentos). Citolitica y colestasica así como de insuficiencia hepática, en ocasiones, de carácter mortal.

SOBREDOSIFICACION
Es limitada la experiencia con dosis mayores de Imatinib Casos aislados de sobredosificacion de Imatinib fueron reportados espontáneamente y en la literatura. Generalmente el reporte de evolución fue mejoría o recuperación en estos casos. En el caso de sobredosificacion el paciente debe ser observado y se le administrara el tratamiento sintomático apropiado.

Los eventos que han sido reportados en diferentes rangos de dosis fueron:
Sobredosis en Adultos: 1200-1600 MG (la duración varia en 1 a 10 días): nauseas, vómitos, diarrea, rash, eritema, tumefacción, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, perdida del apetito. 1800-3200 MG (hasta 3200 MG diarios por 6 días): debilidad, mialgias, incremento de CPK, incremento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.
6400 MG (dosis única): un caso en la literatura reportado, un paciente que experimento nauseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, tumefacción facial, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas. 8-10 g (dosis única): se reportaron vómitos y dolor gastrointestinal.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS REGIONALES ARGENTINOS

Folio
N° 33

Sobredosis pediátrica: un individuo masculino de 3 años expuesto a una dosis única de 400 MG experimento vómitos, diarrea y anorexia y otro varón de 3 años con una dosis única de 980 MG experimento reducción del recuento de glóbulos blancos y diarrea.

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

PRESENTACION:
Utinib comprimidos recubiertos x 100mg y 400mg envases por 30 y 60 comprimidos

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente, proteger de la luz directa.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de la última revisión:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

2749

9. Proyecto de Rótulo

UTINIB 100
IMATINIB mesilato 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto de 100mg contiene:

Imatinib (como mesilato 119,48 mg)	100,00 mg
Crospovidona	12,50 mg
Celulosa microcristalina	26,27 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Manitol	75,50 mg
Talco	12,50 mg
Opadry YS-I-7003	7.00 mg
Oxido de hierro marrón	0,06 mg

POSOLOGIA
Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN
En su envase original a temperatura ambiente
Proteger de la luz directa

Envases conteniendo 30 comprimidos de 100 mg.

Vencimiento.

Lote

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS..

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

NOTA- Este mismo rótulo será utilizado para los envases por 60 comprimidos

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

9. Proyecto de Rótulo

UTINIB 400
IMATINIB mesilato 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto de 400mg contiene

Imatinib (como mesilato 477,92 mg)	400,00 mg
Manitol	302,00 mg
Celulosa microcristalina	105,08 mg
Talco	50,00 mg
Crospovidona	50,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Estearato de magnesio	10,00 mg
Opadry YS-I-7003	14.00 mg
Oxido de hierro marrón	0,12 mg

POSOLOGIA
Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN
En su envase original a temperatura ambiente
Proteger de la luz directa

Envases conteniendo 30 comprimidos de 400 mg

Vencimiento.

Lote

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA..

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS..

Certificado Nº:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

NOTA Este mismo rótulo será utilizado para los envases por 60 comprimidos

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

2749

9. Proyecto de Rótulo

UTINIB 100
IMATINIB mesilato 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto de 100mg contiene:

Imatinib (como mesilato 119,48 mg)	100,00 mg
Crospovidona	12,50 mg
Celulosa microcristalina	26,27 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Manitol	75,50 mg
Talco	12,50 mg
Opadry YS-I-7003	7.00 mg
Oxido de hierro marrón	0,06 mg

POSOLOGIA
Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN
En su envase original a temperatura ambiente
Proteger de la luz directa

Envases conteniendo 30 comprimidos de 100 mg.

Vencimiento.

Lote

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS..

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

NOTA- Este mismo rótulo será utilizado para los envases por 60 comprimidos

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Folio Nº ... Entrada

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

2749

9. Proyecto de Rótulo

UTINIB 400
IMATINIB mesilato 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto de 400mg contiene

Imatinib (como mesilato 477,92 mg)	400,00 mg
Manitol	302,00 mg
Celulosa microcristalina	105,08 mg
Talco	50,00 mg
Crospovidona	50,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Estearato de magnesio	10,00 mg
Opadry YS-I-7003	14.00 mg
Oxido de hierro marrón	0,12 mg

POSOLOGIA
Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN
En su envase original a temperatura ambiente
Proteger de la luz directa

Envases conteniendo 30 comprimidos de 400 mg

Vencimiento.

Lote

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA..

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS..

Certificado Nº:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

NOTA Este mismo rótulo será utilizado para los envases por 60 comprimidos

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016073-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2749 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LAFEDAR 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: UTINIB

Nombre/s genérico/s: IMATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 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: UTINIB 100.

Clasificación ATC: L01XX28.

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

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

DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. EL SEGUIMENTO SE LIMITA A 5 AÑOS. PACIENTES CON LMC PH+ EN FASE CRÓNICA, 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 DEL 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 POSITIVA (LLAPH+), RECAIDA O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO / TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO (SMD/TMP) ASOCIADOS CON REARREGLOS GENETICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SI LA MUTACION DEL D816V C- KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA PACIENTES CON SHE Y / O LEC CON QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECIDIVANTE Y / METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEG/GIST) METASTASICO MALIGNO Y / O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. PACIENTES ADULTOS DESPUES DE LA RESECCION CON CRITERIO ADYUVANTE DE TEG/GIST. LA EFECTIVIDAD DE UTINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES TOTALES DE REMISION HEMATOLOGICA Y CITOGENETICA Y EN LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LA LMC, EN LOS PORCENTAJES DE REMISION HEMATOLOGICA EN LA MASTOCITOSIS SISTEMICA (MS), EL SHE O LEC EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA Y LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LOS TEG/GIST DE CARACTER IRRESECABLE O METASTASICO, EN LA SOBREVIDA LIBRE DE RECIDIVA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TEG/GIST Y EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA EN EL DESP. SE HA DEMOSTRADO UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA EN ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS UNICAMENTE EN LA LMC EN FASE CRONICA RECIEN DIAGNOSTICADA Y EN LOS TEG/GIST.

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: OXIDO DE HIERRO MARRON 0.06 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, TALCO 12.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.27 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OPADRY Y5-1-7003 7.00 mg, CROSPOVIDONA 12.50 mg, MANITOL 75.50 mg.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: UTINIB 400.

Clasificación ATC: L01XX28.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) EN FASE CRÓNICA. EL SEGUIMENTO SE LIMITA A 5 AÑOS. PACIENTES CON LMC PH+ EN FASE CRÓNICA, 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 DEL 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 POSITIVA (LLAPH+), RECAIDA O REFRACTARIA. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME MIELODISPLASICO / TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO (SMD/TMP) ASOCIADOS CON REARREGLOS GENETICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR). PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTEMICA AGRESIVA (MSA/ASM) SI LA MUTACION DEL D816V C- KIT O CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL C-KIT DESCONOCIDO. PACIENTES ADULTOS CON SINDROME HIPEREOSINOFILICO (SHE) Y / O LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (LEC) CON SOBREEXPRESION DE LA QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA (DELECION DE ALELO CHIC2 DEMOSTRADO POR FISH O ANALISIS MUTACIONAL) Y PARA PACIENTES CON SHE Y / O LEC CON QUINASA DE FUSION FIP1L1-PDGFR ALFA NEGATIVA O DESCONOCIDA. PACIENTES ADULTOS CON DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP) IRRESECABLE RECIDIVANTE Y / METASTASICO. PACIENTES CON TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEG/GIST) METASTASICO MALIGNO Y / O KIT (CD117) POSITIVO NO RESECABLE. PACIENTES ADULTOS DESPUES DE LA RESECCION CON CRITERIO ADYUVANTE DE TEG/GIST. LA EFECTIVIDAD DE UTINIB SE BASA EN LOS PORCENTAJES TOTALES DE REMISION HEMATOLOGICA Y CITOGENETICA Y EN LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LA LMC, EN LOS PORCENTAJES DE REMISION HEMATOLOGICA EN LA MASTOCITOSIS SISTEMICA

(MS), EL SHE O LEC EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA Y LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION DEL CANCER EN LOS TEG/GIST DE CARACTER IRRESECABLE O METASTASICO, EN LA SOBREVIDA LIBRE DE RECIDIVA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TEG/GIST Y EN LOS PORCENTAJES DE REMISION OBJETIVA EN EL DESP. SE HA DEMOSTRADO UN AUMENTO DE LA SOBREVIDA EN ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS UNICAMENTE EN LA LMC EN FASE CRONICA RECIEN DIAGNOSTICADA Y EN LOS TEG/GIST.

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 0.12 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 10.00 mg, TALCO 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.08 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, OPADRY Y5-1-7003 14.00 mg, CROSPOVIDONA 50 mg, MANITOL 302 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC PROTEGER DE LA LUZ

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

DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado Nº 57128, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2749

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