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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 3232

BUENOS AIRES, 21 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002780-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.979.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 324 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.979 y Disposición Nº 2204/09, propiedad de la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 163 a 166, 212 a 215 y 261 a 264, para los rótulos, de fojas 128 a 162, 177 a 211 y 226 a 260, para los prospectos y de fojas 167 a 176, 216 a 225 y 265 a 274, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2204/09 los rótulos autorizados por las fojas 163 a 166, los prospectos autorizados por las fojas 128 a 162 y la información para el

paciente autorizada por las fojas 167 a 176, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.979 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002780-14-7

DISPOSICIÓN Nº 3232

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3232 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.979 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AGACEL / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2204/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002686-08-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2094/13.-	Rótulos de fs. 163 a 166, 212 a 215 y 261 a 264, corresponde desglosar de fs. 163 a 166. Prospectos de fs. 128 a 162, 177 a 211 y 226 a 260, corresponde desglosar de fs. 128 a 162, e información para el paciente de fs. 167 a 176, 216 a 225 y 265 a 274, corresponde desglosar de fs. 167 a 176.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.979 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de 21 MAY 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-002780-14-7

DISPOSICIÓN Nº 3232

Js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3232

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 168 - A.N.M.A.T. Rotulado N° 167

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AGACEL®
Imatinib 100 mg y 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve esta información ya que quizás necesite leerla nuevamente
- Si tiene alguna duda, CONSULTE CON SU MÉDICO
- Este medicamento ha sido recetado solo para su problema médico actual. No recomiende a otras personas, ni lo utilice para tratar otra enfermedad
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información

Contenido

1. ¿Qué es ***AGACEL®*** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ***AGACEL®***?
3. ¿Cómo tomar ***AGACEL®***?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ***AGACEL®***?
5. Sobredosificación con***AGACEL®***.
6. Conservación de ***AGACEL®***.
7. Información adicional de ***AGACEL®***.

1. ¿Qué es *AGACEL®* y para qué se utiliza?

AGACEL® es un medicamento para tratar el cáncer. Contiene la sustancia activa Imatinib. ***AGACEL®*** está indicado para:

Tratamiento de pacientes adultos y niños con:

- **Leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph +).**

La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos de la sangre. Los glóbulos blancos o leucocitos ayudan al control de las infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en las que ciertos leucocitos anormales (las células mieloides) crecen sin control. ***AGACEL®*** inactiva una enzima llamada Bcr - Abl tirosina kinasa, que es decisiva en la aparición y evolución de la LMC. Por lo tanto, ***AGACEL®*** bloquea los procesos celulares que llevan a la transformación maligna e inhibe el crecimiento de las células leucémicas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

3232
ANMAT
FOLIO 168
Refrendado N° 168
M.A.T.

- **Leucemia linfoblástica aguda con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+)**

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos, en la leucemia linfoblástica aguda Ph+ ***AGACEL®*** bloquea los procesos celulares desencadenados por la tirosina kinasa Bcr-Abl inhibiendo el crecimiento y proliferación de los glóbulos blancos, en este caso, los linfoblastos, anormales.

Tratamiento de pacientes adultos con:

- **Neoplasias de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST)**

Los TEGI/GISTs son neoplasias que afectan órganos del tubo digestivo (estómago, intestino), que se originan a partir del crecimiento descontrolado de las células de sostén de los tejidos de estos órganos. ***AGACEL®*** inhibe el crecimiento de estas células

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)**

El DFSP es un cáncer del tejido subcutáneo en el que determinadas células empiezan a desarrollarse de manera descontrolada. ***AGACEL®*** inhibe el crecimiento de estas células.

- **Mastocitosis sitémica (MS)**

La mastocitosis sistémica es una enfermedad en laque unas células de la sangre llamadas mastocitos empiezan a crecer y proliferar fuera de los mecanismos de control normales.

- **Síndrome Hipereosinofílico y/o Leucemia Eosinofílica crónica (SHE/LEC)**

El síndrome hipereosinofílico y la leucemia eosinofílica crónica son enfermedades en las que unas células de la sangre llamadas eosinófilos empiezan a crecer y proliferar fuera de los mecanismos de control normales.

- **Síndrome Mielodisplásico/Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)**

El síndrome mielodisplásico/enfermedad mieloproliferativa es una enfermedad en la que unas células de la sangre empiezan a crecer y proliferar fuera de los mecanismos de control normales.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *AGACEL®*?

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre cómo actúa ***AGACEL®*** o por qué se le ha recetado este medicamento.

Monitoreo durante el tratamiento con *AGACEL®*

Su médico monitoreará regularmente su condición para verificar si ***AGACEL®*** está teniendo el efecto deseado. También se le realizarán exámenes de sangre regulares para ver si ***AGACEL®*** es tolerado (por ejemplo células de la sangre, función del hígado, función tiroidea). Usted será pesado regularmente mientras tome ***AGACEL®.***

Antes de tomar *AGACEL®*

Su tratamiento con ***AGACEL®*** solo será prescripto por un doctor con experiencia en terapias contra el cáncer.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le haya dado su médico. Éstas pueden ser diferentes de las contenidas en esta información.

3232
A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 10
Rotulado N° 169

Lea las siguientes instrucciones antes de usar ***AGACEL®.***

No debe tomar *AGACEL®:*
• Si es alérgico (hipersensible) a Imatinib o a cualquiera de los demás componentes de ***AGACEL®***, detallados en la sección 7.

Consulte a su médico si usted cree que puede ser alérgico.

Tenga especial cuidado con *AGACEL®:*

- Si usted tiene o ha tenido algún problema de hígado, riñón o cardíaco
- Si usted está o cree que puede estar embarazada (ver a continuación)
- Si usted está amamantando (ver a continuación)
- Si está en tratamiento con levotiroxina secundario a extirpación de tiroides
- Si usted está recibiendo tratamiento con otros medicamentos, en particular los medicamentos listados en la sección "Toma de otros medicamentos"

Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta algunos de los siguientes efectos durante el tratamiento con *AGACEL®*:

- Ganó peso rápidamente, hinchazón de las extremidades (muñecas, tobillos),hinchazón generalizado como hinchazón de la cara (signos de retención de fluidos)
- Debilidad, sangrado espontáneo o moretones, infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o ulceras bucales (signos de nivel bajo de células de sangre)
- Dolor abdominal severo, vómito con sangre, materia fecal con sangre o materia fecal oscura (signos de desórdenes gastroinstestinales).
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o disconfort de las articulaciones asociado con valores de laboratorio anormales(como niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo y niveles bajos de calcio en la sangre)

Uso en personas de edad avanzada (65 años de edad y más):

AGACEL® puede ser utilizado en personas mayores de 65 años.

Uso en niños y adolescentes (menos de 18 años de edad):

AGACEL® es un tratamiento adecuado para niños y adolescentes con LMC. Se carece de experiencia sobre el uso de ***AGACEL®*** en niños menores de 2 años para indicación en LMC.
AGACEL® es un tratamiento para niños y adolescentes con LLA. No hay experiencia con el uso de ***AGACEL®*** en niños menores de 1 años de edad para la indicación LLA.
Algunos niños y adolescentes que tomen ***AGACEL®*** pueden tener retraso en el crecimiento. El doctor monitoreará el crecimiento en visitas regulares.

3232

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 171
A.N.M.A.T.
Refollado N° 170

Embarazo

AGACEL® no está recomendado durante el embarazo ya que puede dañar al bebé. Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo informe a su médico. Su médico discutirá con usted los riesgos potenciales de utilizar ***AGACEL®*** durante el embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando. No debe amamantar durante el tratamiento con ***AGACEL®.***

Mujeres con potencial de procreación

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo mientras toman ***AGACEL®.***

Conducción de vehículos y uso de máquinas

En caso de que usted experimente síntomas, tales como mareos, somnolencia y visión borrosa, deberá tener especial cuidado en la conducción o uso de máquinas.

Toma de otros medicamentos

AGACEL® puede interferir con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los que no le han sido recetados por un médico, incluidos:

- Algunos medicamentos indicados para control de ciertas infecciones como ketoconazol, itraconazol, eritromicina o claritromicina.
- Algunos medicamentes utilizados en epilepsia como ser carbamazepina, oxcarbazepina , fenobarbital , fenitoína, fofenitoína o primidona.
- Algunos medicamentes para reducir el colesterol como ser simvastatina.
- Algunos medicamentos utilizados para controlar desórdenes mentales como serbenzodiazepina o pimozida.
- Algunos medicamentes para control de la presión arterial elevada o desórdenes cardíacos como los bloqueantes de canales de calcio o metoprolol.
- Rifampicina, droga utilizada para tratar la tuberculosis.
- Hierba de San Juan, hierba medicinal utilizada en el tratamiento de depresión y otras condiciones.
- Dexametasona, medicina antiinflamatoria.
- Ciclosporina, medicina inmunosupresora.
- Paracetamol, medicina para control del dolor y de la fiebre.
- Warfarina, medicina para tratar trastornos de la coagulación (trombos y coágulos).

Estos medicamentes deben evitarse durante el tratamiento con ***AGACEL®***. Si se encuentra en tratamiento con alguno de ellos antes de iniciar el tratamiento con ***AGACEL®***, su médico puede ofrecerle alguna alternativa.
Avísele a su médico sobre cualquier nueva medicina que se le indique durante el tratamiento con ***AGACEL®***, incluso los medicamentos sin prescripción médica.

3. ¿Cómo tomar *AGACEL®*?

Siga exactamente las instrucciones que le dé su médico. Es importante que lo haga durante el tiempo que se lo indique su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántos comprimidos de ***AGACEL®*** le administrará al niño. La cantidad de ***AGACEL®*** a ser administrada dependerá del estado en que se encuentra el niño, de su tamaño corporal y de su altura.

El tratamiento puede ser administrado como una dosis diaria o alternativamente la dosis diaria puede ser dividida en dos tomas (una por la mañana y otra por la tarde).

Debe tomar *AGACEL®* con alimentos, esto ayudará a proteger su estómago. Trague los comprimidos enteros con un vaso grande con agua.

Para los casos en que los pacientes tuvieran dificultades para tragar, podrán diluir los comprimidos en un vaso grande con agua no gasificada o con jugo de manzana.

Para ello:

• Coloque la cantidad requerida de comprimido/s en suficiente cantidad de líquido (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y de 200 ml para un comprimido de 400 mg).
• Revuelva con una cuchara hasta la completa desintegración del/de los comprimido/s.
• De inmediato ingiera el contenido total del vaso. Pueden quedar restos del/de los comprimido/s en el fondo del vaso después de la ingesta.

¿Cuándo y durante cuánto tiempo tomar *AGACEL®*?

Su médico determinará durante cuánto tiempo deberá tomar ***AGACEL®***. Asegúrese de tomar ***AGACEL®*** durante el tiempo que su médico le indicó.

Si usted toma más *AGACEL®* del que debiera:

Si piensa que puede haber tomado accidentalmente más ***AGACEL®*** del que debiera, hable de inmediato con su médico. Pudiera requerir atención médica.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 173 - A.N.M.A.T. Rotulado N° 172

¿Se olvidó tomar *AGACEL®*?

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya casi es el momento de la próxima dosis, no tome la que se olvidó,
- Entonces continúe con la pauta normal.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

3232

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *AGACEL®*?

Al igual que todos los medicamentos, ***AGACEL®*** puede tener efectos adversos. Estos son normalmente de leves a moderados. No se alarme por la lista de posibles efectos adversos: usted puede no experimentar ninguno.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias las cuales se definen a continuación:

Muy frecuentes: afectan a más de 10 por cada 100 pacientes.
Frecuentes: afectan entre 1 y 10 por cada 100 pacientes.
Infrecuentes: afectan entre 1 y 10 cada 10000 pacientes.
Raros: afectan entre 1 y 10 cada 10000 pacientes.
Muy raros: afectan menos de 1 cada 10000 pacientes.

Algunos efectos pueden ser serios.
Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los eventos adversos listados a continuación:

Los siguientes efectos adversos son muy frecuentes o frecuentes:
- Rápido aumento de peso, edema de extremidades, edema generalizado como hinchazón de la cara (signo de retención de líquidos).
-Debilidad, sangrado espontáneo o aparición de moretones, infecciones frecuentes acompañadas de fiebre y escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (aftas) (signos de disminución del recuento de glóbulos blancos).

Muy raros o infrecuentes:
- Palidez cutánea, cansancio, falta de aire, orina oscura
- Disminución de la visión, visión borrosa.
- Dolor de pecho, fiebre, cansancio, ritmo irregular del corazón (signo de problemas en el corazón)
- Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, fiebre (signo de enfermedad inflamatoria de los intestinos)
- Erupción severa, piel enrojecida, ampollas en los labios, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, picazón, quemazón, aparición de manchas rojas o púrpuras, erupción pustular
- Dolor de cadera o dificultad para caminar
- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis)
- Dolor de cabeza severo, debilidad o parálisis de piernas, brazos o cara, dificultad para hablar, pérdida brusca de la conciencia (signos de enfermedad del sistema nervioso como sangrado o hinchazón del cerebro)
- Convulsiones

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Refollado N° 173
ANMAT FOLIO 174 MESA DE ENTRADAS
5232

- Sensación de cabeza liviana, mareo o desmayo (pueden ser signos de presión sanguínea baja)
- Adormecimiento o sensación de frío en los dedos (signo de síndrome de Raynaud)
- Dolor abdominal severo, vómito de sangre, materia fecal negra o con sangre
- Náuseas, pérdida de apetito, orina oscura o color amarillo de la piel o los ojos (signo de enfermedad del hígado), hinchazón del abdomen/fluidos en el abdomen, constipación, dolor de estómago (signos de desórdenes gastrointestinales)
- Sed, pérdida de peso y disminución de la cantidad de orina. (Signos de poca ingestión de agua)
-Sangre en la orina
- Edema y dolor en alguna parte del cuerpo
- Tos, dificultad para respirar, respiración dolorosa, silibancias, dolor al respirar (signos de problemas en los pulmones)
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaaco anormal (signos de cambio de los niveles de potasio en sangre).
- Espasmos musculares, fiebre, orina rojiza amarronada, desórdenes de riñón, debilidad y dolor muscular (signo de desórdenes musculares)
- Dolor pelviano, a veces acompañado de nauseas y vómitos, sangrado vaginal inesperado, mareos, (signos de desordenes ginecológicos)
- Reacciones alérgicas severas que pueden resultar en dificultad para respirar y mareos
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina oscura, cansancio y/o disconfort en articulaciones asociado con resultados de laboratorio anormales (como niveles elevados de potasio, ácido úrico, fósforo y niveles bajos de calcio en sangre)
- Cefalea severa, mareos, visión borrosa (signos de presión aumentada en el cráneo)

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos, avise a su médico.

Algunos otros efectos adversos son muy frecuentes:
- Dolor de cabeza
- Náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, dolor abdominal
- Urticaria con picazón, enrojecimiento y quemazón
- Calambres musculares, dolor muscular y de los huesos
- Hinchazón de los párpados o alrededor de los ojos
- Fatiga
- Aumento de peso

Algunos otros efectos adversos son frecuentes:
- Insomnio
- Mareo
-Cosquilleo, dolor o entumecimiento de las manos, pies, piernas o alrededor de la cadera
- Problemas del gusto
- Disminución de la sensibilidad de la piel
-Lagrimeo con picazón, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), aumento de la producción de lágrimas, ojos secos
- Oleadas de calor
- Nariz sangrante
- Boca seca
- Hinchazón en el abdomen, flatulencia, diarrea, constipación, quemazón en el pecho, náuseas y dolor de estómago (signos de gastritis)

TUTEUR ARGENTINA
ALBERTO DE FRANCISCO
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T.
Refollado N° 174
ANMAT FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS
3232

- Resultados anormales de análisis de función hepática
- Piel seca
- Picazón
- Pérdida o debilitamiento del cabello
- Sudor nocturno
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad)
- Hinchazón de las articulaciones
- Escalofríos
- Pérdida de peso
- Pérdida de apetito
- Úlceras en la boca
- Debilidad
-Fiebre

Otros efectos adversos son infrecuentes:

- Enrojecimiento y/o inflamación en las palmas de las manos y plantas de los pies que pueden acompañarse de sensación de adormecimiento y dolor quemante
- Infección respiratoria superior produciendo tos
- Ganglios linfáticos aumentados de tamaño
- Congestión nasal
- Estornudos
- Dolor de garganta
- Cefalea
- Presión facial o estornudos
- Cefalea severa acompañada por náuseas
- Vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña)
- Síntomas pseudo gripales
- Infección del tracto urinario
- Articulaciones dolorosas y hinchadas
- Depresión
- Ansiedad
- Somnolencia
- Temblor
- Desórdenes de la memoria
- Necesidad de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones inconfortables
- Irritación del ojo
- Dolor del ojo o enrojecimiento
- Hinchazón o picazón de los párpados
- Dificultad para oír
- Ruido en el oído
- Ritmo cardíaco acelerado
- Hipertensión
- Inflamación de los labios
- Dificultad para tragar
- Sudoración incrementada
- Decoloración de la piel
- Uñas decoloradas
- Uñas rotas de la mano o el pie

- Inflamación de los folículos del pelo
- Enrojecimiento alrededor de los codos o rodillas
- Oscurecimiento de la piel
- Crecimiento de los senos en hombres y mujeres
- Edema en los testículos
- Problemas de erección
- Periodos menstruales irregulares y pesados
- Desordenes sexuales
- Deseo sexual disminuido
- Dolor en los pezones
- Dolor de pecho
- Malestar
- Infección viral como resfrío
- Infección del tracto respiratorio superior que incluye la nariz (sinusitis)
- Dolor de garganta
- Dedos fríos (síndrome de Raynaud)
- Dolor de espalda resultante de desórdenes de hígado
- Orinar más frecuentemente
- Aumento del apetito
- Ulcera en el estomago
- Rigidez de articulaciones y músculos
- Resultados de laboratorio anormales
- Confusión
- Retraso en el crecimiento en niños y adolescentes

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los efectos anteriormente mencionados.

5. Sobredosificación con AGACEL®

En casos de ingesta accidental, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
-Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
-Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655

6. Conservación de *AGACEL®*

Conservar a menos de 30° C. Proteger de la humedad.
No usar ***AGACEL®*** después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
Conservar ***AGACEL®*** en el envase original.
No utilizar ningún envase de ***AGACEL®*** si se observara que estuviera dañado o mostrara signos de deterioro.

7. Información adicional de *AGACEL®*

Composición de *AGACEL®*

A.N.M.A.T. Refollado N° 176
ANMAT FOLIO 177 MESA DE ENTRADAS

El principio activo es Imatinib.
Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadryll White y Laca alumínica roja.

Presentaciones de *AGACEL®*

***AGACEL*®100 mg:** Envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.
***AGACEL*®400 mg:** Envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:

011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o

llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.979.

Laboratorio Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48,Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 128

PROYECTO DE PROSPECTO

AGACEL®

IMATINIB

100 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES

***AGACEL*®** está indicado en 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 de la sobrevida.
- Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o recaída.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), sin mutación del c-Kit D816V o con estado mutacional del c-Kit desconocido.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO E. DARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα. (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 desconocida.
- Pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o Kit (CD 117) positivo no resecable.
- Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable recidivante y/o metastásico.

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.*

Imatinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Philadelphia positivo y en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

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

In vivo el compuesto muestra tener actividad antitumoral como agente único en modelos animales, utilizando células tumorales Bcr-Abl positivas.

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 del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit. En la patogénesis de SMD/TMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGFR o la proteína Abl-tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR, Kit y Abl.

ENSAYOS CLÍNICOS

Leucemia mieloide crónica

La efectividad de Imatinib está basada en las tasas de respuesta hematológica y citogenética y en la sobrevida sin progresión. Se llevaron a cabo tres ensayos internacionales grandes de Fase II, abiertos sin rama paralela, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fases avanzadas de la enfermedad (fase acelerada o crisis blástica), otras leucemias Ph+ con LMC en fase crónica, en los que había fallado el tratamiento con interferón-α (IFN). Se llevó a cabo un ensayo internacional a gran escala, multicéntrico, abierto, aleatorizado de Fase III, en pacientes con LMC Ph+ recientemente diagnosticada.
Además, el tratamiento se administró a niños en dos estudios de Fase I y en un estudio de Fase II, multicéntrico, abierto y con un solo grupo de tratamiento.
En todos los ensayos clínicos, el 38-40% de los pacientes tenían ≥ 60 años y el 10-12% de los pacientes tenía ≥ 70 años.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fase crónica recientemente diagnosticada

Este estudio de Fase III comparó el tratamiento de Imatinib como agente único con una combinación de interferón-α (IFN) más citarabina (Ara-C). Se permitió a los pacientes cambiar de rama si no lograban remisión hematológica completa a los 6 meses, o remisión citogenética significativa a los 24 meses, si perdían la remisión citogenética alcanzada, si aumentaba el recuento leucocitario, o si presentaban severa intolerancia al tratamiento. En la rama de Imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg diarios. En la rama de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis de IFN de 5 MUI/m²/día vía subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg /m²/día durante 10 días al mes.

Se aleatorizaron un total de 1106 pacientes en 177 centros de 16 países, correspondiendo 553 pacientes a cada rama. Las características basales estuvieron bien balanceadas entre las dos ramas. La mediana de edad fue 51 años (rango 18-70 años), con 21,9% de pacientes con ≥ 60 años de edad. Participaron 59% de hombres y 41% de mujeres; el 89,9% era de raza blanca y el 4,7% eran pacientes de raza negra. Al cierre de este análisis (7 años después de la admisión del último paciente), la mediana de duración del tratamiento de primera línea era de 82 meses en el grupo de Imatinib y de 8 meses en el grupo del IFN. La mediana de duración del tratamiento de segunda línea con Imatinib era de 64 meses, y el 60% de los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib siguen recibiendo el tratamiento de primera línea. En estos pacientes, la dosis promedio de Imatinib fue de 403±57 mg. En total, en los pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea con Imatinib, la dosis diaria promedio fue de 406±76 mg. A consecuencia del mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento y de cambios de grupo terapéutico, solamente el 2% de los pacientes asignados al grupo de IFN continúan recibiendo el tratamiento de primera línea. En el grupo del IFN, el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento de primera línea fue el retiro del consentimiento (14%) y la razón más frecuente de cambio al grupo terapéutico de Imatinib fue una grave intolerancia al tratamiento (26%) y la progresión del cáncer (14%).

El criterio principal de eficacia primaria del estudio es la sobrevida libre de progresión. La progresión fue definida como cualquiera de los siguientes eventos: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de RHC o RCM o un aumento del recuento de glóbulos blancos (WBC) en pacientes que no alcanzan una RHC a pesar del manejo terapéutico apropiado. La respuesta citogenética mayor, la respuesta hematológica, la respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima), el tiempo a la fase acelerada o crisis blástica y la sobrevida constituyen puntos finales secundarios mayores.

Cuadro 1: Remisión en el estudio sobre la LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses).

	Imatinib	IFN+Ara-C
(Mejores porcentajes de remisión) **Remisión hematológica** Remisión hematológica completa, n (%) [IC del 95%]	n=553 534 (96,6)* [94,7; 97,9]	n=553 313 (56,6)* [52,4; 60,8]
Remisión citogenética Remisión significativa, n (%) [IC del 95%] Remisión completa, n (%) Remisión parcial, n (%)	 490 (88,6) [85,7; 91,1] 456(82,5) 34 (6,1)	 129 (23,3) [19,9; 27,1] 64 (11,6) 65 (11,8)
Remisión molecular Remisión significativa a los 12 meses (%)	40*	2*
Remisión significativa a los 24 meses (%)	54	ND**

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

,*. p<0,001, prueba exacta de Fischer
**datos insuficientes, se disponía de sólo dos pacientes con muestras
Criterios de remisión hematológica (todas las remisiones deben confirmarse después de ≥ 4 semanas): Recuento leucocitario <10 x10^9/l, plaquetas <450 x10^9/l, mielocitos + metamielocitos <5% en la sangre, sin blastos ni promielocitos sanguíneos, basófilos <20%, sin afectación extramedular.
Criterios de remisión citogenética: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%), menor (36-65%) o mínima (66-95%). La remisión significativa (0-35%) es la suma de las remisiones completas y parciales [1].
Criterios de remisión molecular significativa: en la sangre periférica, reducción ≥ 3 lag de la cantidad de transcriptos de BCR-ABL (valorados con un ensayo cuantitativo en tiempo real basado en la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] con transcripción inversa) en comparación con un valor de referencia normatizado.

Los porcentajes de remisión hematológica completa, remisión citogenética significativa y remisión citogenética completa con el tratamiento de primera línea se estimaron por el método de Kaplan-Meier, suprimiendo del análisis los datos de los pacientes que no habían conseguido una remisión en la fecha del último examen. Así, este método arrojó los porcentajes acumulados de remisión con el tratamiento de primera línea con Imatinib que figuran en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Estimación del porcentaje de remisión acumulado con el tratamiento de primera línea con Imatinib.

Meses de tratamiento	% de remisión hematológica completa	% de remisión citogenética significativa	% de remisión citogenética completa
12 meses	96,4 %	84,6 %	69,5 %
24 meses	97,2%	89,5 %	79,7 %
36 meses	97,2 %	91,1 %	83,6 %
48 meses	98,2 %	91,9 %	85,2 %
60 meses	98,4 %	91,9 %	86,7 %
84 meses	98,4 %	91,9 %	87,2 %

Para analizar los resultados a largo plazo, los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib se compararon con los que recibieron IFN. Los datos de los pacientes que cambiaron de grupo terapéutico antes de la progresión no fueron suprimidos del análisis en el momento del cambio, y los acontecimientos sufridos por estos pacientes después del cambio se atribuyeron al tratamiento asignado originalmente.

Durante el período de observación de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Imatinib: 37 (6,7%) que implicaron una progresión a fase acelerada o crisis blástica, 31 (5,6%) pérdida de remisión citogenética significativa, 15 (2,7%) pérdida de remisión hematológica completa o aumento del recuento leucocitario y 10 (1,8%) decesos sin relación con la LMC. En cambio, hubo 165 (29,8%) progresiones en el grupo tratado con la combinación de IFN+Ara-C, de los cuales 130 ocurrieron durante el tratamiento de primera línea con esta combinación.

El porcentaje estimado de sobrevida libre de progresión a los 84 meses es del 81,2 % con un IC del 95% (78; 85) en el grupo de Imatinib y del 60,6% (56; 5) en el grupo control (p<0,001). Los porcentajes anuales de progresión con Imatinib fueron del 3,3 % en el primer año después del inicio del estudio, del 7,5 % en el segundo año, y del 4,8%; 1,7%; 0,8%; 0,3% y 2,0% en los tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo años del estudio, respectivamente.

El porcentaje estimado de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica después de 84 meses fue significativamente mayor en el grupo de Imatinib que en el del IFN [del 92,5% (90, 95) frente al 85,1%, (82, 89) p<0,001]. El porcentaje anual de progresión disminuyó al prolongarse el tratamiento: los porcentajes anuales de progresión a fase acelerada o crisis blástica fueron del 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% y 0,4% del primero al séptimo año, respectivamente.

En total murieron 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes en los grupos tratados con Imatinib e IFN+Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la sobrevida global estimada es del 86,4% (83,90)

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 132

frente al 83,3% (80, 87) en los grupos aleatorizados a Imatinib el FN+Ara-C, respectivamente (p=0,073, prueba log-posicional). El alto porcentaje de cambio de grupo terapéutico de IFN+Ara-C a Imatinib influyó considerablemente en el tiempo transcurrido hasta el evento. Además, el número de pacientes que recibió un trasplante de médula ósea después de suspender el tratamiento estudiado fue mayor en el grupo IFN+Ara-C (n=66, 38 después de cambiar a Imatinib) que en el grupo de Imatinib (n=50, 8 después de cambiar al IFN) en la actualización de 84 meses. Al suprimir del análisis las 48 muertes que ocurrieron después del trasplante de médula ósea, la tasa de sobrevida estimada a 84 meses fueron de 89,6% vs 88,1% (p=0,200 en el long rank test). En el grupo de Imatinib, sólo se atribuyeron a la LMC 31 muertes (5,6%) anteriores al trasplante, contra 40 (7,2%) en el grupo de IFN+Ara-C. Al considerar únicamente estas muertes relacionadas con la LMC y al suprimir del análisis las muertes posteriores al trasplante de médula ósea o por algún otro motivo, la tasa de sobrevida estimada a 84 meses fueron del 93,6% frente al 91,1% (p=0,1, en el long rank test). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica, el efecto del tratamiento con Imatinib en la sobrevida se examinó más a fondo mediante un análisis retrospectivo de los datos anteriores obtenidos con Imatinib y los datos básicos de otro estudio de Fase III que utilizó un régimen idéntico de IFN+Ara·C (n=325). En esta publicación se demostró la superioridad de Imatinib sobre IFN+Ara·C en cuanto a sus efectos respectivos en la sobrevida global (p<0,001); después de 42 meses habían muerto 47 (8,5%) pacientes tratados con Imatinib contra 63 (19,4%) tratados con la combinación de IFN+Ara-C.

El grado de remisión citogenética influyó claramente en los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con Imatinib. Mientras que un 96% de los pacientes con remisión citogenética completa (93% con remisión citogenética parcial) a 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes sin remisión citogenética significativa a 12 meses no presentaba signos de progresión a LMC avanzada a los 84 meses (valor global: p<0,001, p=0,25 entre remisión citogenética completa y parcial). Basándose en la referencia de 18 meses, las estimaciones fueron del 99%; 90% y 83% respectivamente, incluyendo ahora una diferencia estadísticamente significativa entre remisión citogenética completa y parcial (p<0,001).

La evaluación de respuesta molecular proporcionó información adicional importante para el pronóstico. En los pacientes con remisión citogenética completa y una reducción ≥ 3 log de los transcriptos Bcr-Abl a 12 meses, la probabilidad de mantenerse sin progresión a los 60 meses fue numéricamente mayor que en los pacientes con una remisión citogenética completa pero con una reducción < 3 log (95% frente al 89%, p=0,068), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 88% respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre la remisión citogenética completa con y sin remisión molecular significativa). Utilizando la referencia de 18 meses, los porcentajes estimados de pacientes que no habían evolucionado a fase acelerada o crisis blástica a 60 meses fueron del 100% en los pacientes con remisión citogenética completa y remisión molecular significativa, del 98% en los pacientes con remisión citogenética completa pero sin remisión molecular significativa y de sólo el 87% en los pacientes sin remisión citogenética completa (valor global: p<0,001; p=0,105 entre la remisión citogenética completa con y sin remisión molecular significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg. Al cabo de 42 meses de seguimiento, 11pacientes que habían mostrado una remisión hematológica completa a los 3 meses y una remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentaron una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y el otro completa, en este último caso junto con remisión molecular). En los siete

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno de ellos volvió a conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551); estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y elevaciones de las transaminasas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igualo menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifiers). Se evaluaron todas las esferas y se obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

532 pacientes fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla hematológica (29%), falla citogenética (35%) o intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a una dosis de $\geq 25 \times 10^6$U.1. / semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (respuesta completa más parcial, 0-35% de metafases Ph+ en médula ósea). En este estudio, el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada

Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis más alta y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable principal de eficacia, fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa, como no evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en una respuesta completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica, confirmada en el 71,5% de los pacientes (Cuadro 3). Igualmente importante es que el 27,7% de los pacientes también tuvo una respuesta citogenética mayor, que fue completa en el 20,4% de ellos. Para los pacientes tratados con 600 mg, las medianas de sobrevida libre de progresión y de sobrevida global estimadas fueron de 22,9 y 42,5 meses respectivamente. En un análisis multivariado, una dosis de 600 mg se asoció con una mejora del tiempo hasta la progresión independientemente del recuento de plaquetas, blastos en sangre y hemoglobina ≥ 10 g/l.

Crisis blástica mieloide

Se incluyeron 260 pacientes con crisis blástica mieloide. Noventa y cinco pacientes (37%) habían recibido anteriormente quimioterapia para el tratamiento de la fase acelerada o de crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que 165 (63%) no habían recibido anteriormente tratamiento ("pacientes no tratados"). Los primeros 37 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo, para permitir la administración de una dosis más alta y los restantes 223 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO [illegible]

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada tanto como respuesta hematológica completa, no evidencia de leucemia o regreso a la fase crónica de la LMC utilizando el mismo criterio que para el estudio en fase acelerada. En este estudio, el 31% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica (36% de los no tratados previamente y 22% de los previamente tratados). La tasa de respuesta también fue superior en los pacientes tratados con 600 mg (33%) en comparación con los tratados con 400 mg (16%, p=0,0220). La mediana estimada actual de sobrevida de los pacientes no tratados previamente y los tratados fue de 7,7 y 4,7 meses respectivamente.

Cuadro 3: Respuesta en LMC

	Estudio 1 Datos de 37 meses Fase crónica, falla al IFN (n = 532)	**Estudio 2 Datos de 40,5 meses Fase acelerada (n = 235) % de pacientes(IC 95%)**	**Estudio 3 Datos de 38 meses Crisis blástica mieloide (n=260)**
Respuesta hematológica[1]	95% (92,3-96,3)	71%(65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Respuesta hematológica completa (RHC)	95 %	42 %	8%
No evidencia de leucemia (NEL)	No aplicable	12 %	5%
Retomo a la fase crónica (RFC)	No aplicable	17%	18%
Respuesta citogenética mayor[2]	65% (61,2-69,5)	28% (22-33,9)	15% (11,2-20,4)
Completa	53 %	20 %	7%
Parcial	12 %	7%	8%

[1]**Criterio de respuesta hematológica** (todas las respuestas confirmadas tras> 4 semanas)
RHC: Estudio de fase crónica 1 (recuento de leucocitos <$10x10^9$/l, plaquetas <$450xl0^9$/l, mielocitos + metamielocitos en sangre <5%, sin blastos ni promielocitos en sangre, basófilos <20%, sin implicancia extramedular) y los estudios 2 y 3 (RAN ≥$1.5xl0^9$/l, plaquetas ≥$100x10^9$/l, sin blastos en sangre, blastos en médula ósea <5% y sin enfermedad extramedular).
NEL: Mismo criterio que para RHC pero RAN ≥$1xl0^9$/l y plaquetas ≥$20x10^9$/l (sólo 2 y 3).
RFC: <15% de blastos en médula ósea y sangre periférica, <30% de blastos + promielocitos en médula ósea y sangre periférica, <20% basófilos en sangre periférica, sin enfermedad extramedular aparte del bazo e hígado (sólo para 2 y 3).
[2]**Criterio de respuesta citogenética**:
Una respuesta mayor combina ambas, la respuesta completa la parcial: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%)

Pacientes pediátricos

Un total de 51 niños con LMC recién diagnosticada y no tratada en fase crónica participaron en un ensayo multicéntrico abierto de Fase II, de única rama. Los pacientes recibieron 340 mg/m^2/día de Imatinib. El tratamiento con Imatinib produjo una remisión rápida en niños con LMC recién diagnosticada, registrándose un porcentaje de RHC del 78% al cabo de 8 semanas de tratamiento. y una completa respuesta citogenética en el 65% de los pacientes, (cifra comparable con los resultados observados en adultos). Después de 3 a 10 meses de tratamiento.

Se incorporó en un estudio de Fase I de escalamiento de dosis un total de 31 pacientes pediátricos de una población con múltiples tratamientos previos, (45% con trasplante de médula ósea (BMT) y el 68% a poliquimioterapia). Con LMC de fase crónica (n=15) o LMC en crisis blástica o Ph+ ALL (n=16) fueron enrolados en un estudio de Fase I de escalación de dosis. Los pacientes fueron tratados con dosis de Imatinib entre 260 mg/m^2/día y 570 mg/m^2/día. Entre los 13 pacientes con LMC y datos citogenéticos disponibles, 7 (54%) y 4 (31%) alcanzaron respuesta citogenética completa y parcial respectivamente, para una tasa del 85% de RCM.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. CAMPOS
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 135 MES DE ENTRADAS

Ensayos clínicos en LLA Ph+

Un total de 851 pacientes con LLA Ph+ recién diagnosticada o recidivante o resistente al tratamiento participaron en once estudios clínicos, de los cuales diez tuvieron un diseño no comparativo y uno un diseño aleatorizado. Noventa y tres (93) de esos pacientes eran pacientes pediátricos (4 tenían entre 18 y 22 años de edad) de un estudio de Fase III sin enmascaramiento, multicéntrico y no aleatorizado.

LLA Ph+ recién diagnosticada

En un ensayo comparativo entre Imatinib y una quimioterapia de inducción en 55 pacientes mayores de 55 años con diagnóstico reciente, la monoterapia con Imatinib produjo un porcentaje significativamente mayor de remisión hematológica completa que la quimioterapia (96,3% frente al 50%; p=0,0001). Cuando se administró un tratamiento de último recurso con Imatinib en pacientes que no habían conseguido una remisión o sólo una remisión insuficiente con la quimioterapia, 9 de 11pacientes (81,8%) consiguieron una remisión hematológica completa. Este efecto clínico se acompañó de una mayor reducción de transcriptos Bcr-Abl en los pacientes tratados con Imatinib que en el grupo de quimioterapia después de 2 semanas de tratamiento (p=0,02). Todos los pacientes recibieron Imatinib y una quimioterapia de consolidación después de la inducción, y las cantidades de transcriptos Bcr-Abl fueron idénticos en los dos grupos después de 8 semanas. Tal como dejaba suponer el diseño del estudio, no se observó ninguna diferencia en la duración de la remisión, la sobrevida libre de enfermedad ni la sobrevida global, aunque los pacientes que presentaron remisión molecular completa y que permanecieron con enfermedad residual mínima obtuvieron mejores resultados en cuanto a la duración de la remisión (p=0,01) y la sobrevida libre de enfermedad (p=0,02).
Los resultados de cuatro ensayos clínicos no comparativos observados en una población de 211 pacientes con LLA Ph+ recién diagnosticada concuerdan con los descriptos anteriormente, como muestra el cuadro 4. Imatinib en asociación con una quimioterapia de inducción produjo un porcentaje de remisión hematológica completa del 93% (147 de 158 pacientes evaluables) y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 90% (19 de 21 pacientes evaluables). La tasa de remisión molecular completa fue del 48% (49 de 102 pacientes evaluables).

Asimismo, en dos ensayos clínicos no comparativos en los que 49 pacientes mayores de 55 años con LLA Ph+ recién diagnosticada recibieron Imatinib y corticoesteroides asociados o no a quimioterapia, se registró un porcentaje de remisión hematológica completa del 89% en la población total y un porcentaje de remisión molecular completa del 26% en 39 pacientes evaluables. En tres estudios, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total fueron sistemáticamente superiores a 1 año y a los valores históricos de comparación (sobrevida sin enfermedad: p<0,001; sobrevida global: p<0,01).

Cuadro 4: Efecto de Imatinib en pacientes adultos con LLA Ph+ recién diagnosticada

Estudio	4 Imatinib y QT	5 Imatinib yQT	6 Imatinib y QT	7 Imatinib y QT	8 Imatinib y QT/cortico-esteroides	9 Imatinib y corticoes-teroides	10 Imatinib QT	
N (pacientes incluidos en la evaluación de RHC)	12	Cohorte 2 45	80	21	29	18	27	26
RHC (%)	58	95	96	95	72	100	96	50*
IC del 95%	28 – 85	85 – 99	89 – 99	76 - 100	53 – 87	82 – 100	81-100	30-70

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 136 MESA DE ENTRADAS

Valores históricos de comparación de RHC (QT)			51 (p<0,0001)	61 – 94 (p<0,01)	29 (p=0,003)		
N (total)	24	47	80	20	30	19	28 27
SSE a 1 año (%)	ND	ND	61 + 6	87	60	---	54
SSE (mediana) (m)	---	---	---	---	---	15	---
ST a 1 año (%)	61± 13[&]	ND	76 ± 5	---	68	---	54
ST a 2 años (%)	---	ND	---	75**	---	---	---
ST (mediana) (m)	---	---	---	---	---	20	---

RHC = remisión hematológica completa **QT** = quimioterapia **m**= meses
SSF = sobrevida libre de enfermedad **ST** = sobrevida global **ND** = dato no disponible
*p<0,01
▪después de la inducción
**en los primeros 20 pacientes, LLA recién diagnosticada, recidivante y con LMC en crisis blástica.
[&]en todos los pacientes, incluidos los pacientes con LLA recién diagnosticada, recidivante y con LMC en crisis blástica.

Pacientes pediátricos

En un estudio de Fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de entre 18 y 22 años de edad) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Imatinib (340 mg/m^2/día) asociado a una quimioterapia intensa después de una terapia de inducción. Imatinib se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empezando la administración del tratamiento con Imatinib cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Imatinib (mayor duración en días con administración diaria continua de Imatinib durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de la cohorte 5 (n=50), la exposición diaria continua a Imatinib a principios del ciclo terapéutico en asociación con quimioterapia mejoró la sobrevida sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos de referencia históricos (n=120) que recibieron quimioterapia convencional sin Imatinib (69,6% frente a 31,6%, respectivamente). La sobrevida general a los 4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue de 83,6% frente al 44,8% en los grupos de comparación históricos.

LLA Ph+ recaída / resistente al tratamiento

La monoterapia con Imatinib en pacientes con LLA Ph+ recaída / resistente al tratamiento produjo, en 66 de 429 pacientes evaluables, un porcentaje de remisión hematológica del 33% (12% de remisión completa) y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 23%. (Nótese que 353 de los 429 pacientes fueron tratados en el marco de un programa de acceso expandido en el que no se recogieron datos sobre remisión primaria). La mediana del tiempo hasta progresión en los 429 pacientes varió de 1,9 a 3,1 meses, mientras que la mediana de la sobrevida total en los 409 pacientes evaluables varió de 5 a 9 meses. En 14 pacientes, Imatinib combinado con una quimioterapia de inducción produjo un porcentaje de remisión hematológica completa del 92% en 12 pacientes evaluables y un porcentaje de remisión citogenética significativa del 100% en 8 pacientes evaluables. Se evaluó la remisión molecular en cuatro pacientes y dos de ellos mostraron una remisión completa.

Una población de 146 pacientes mayores de 55 años con LLA recaída o resistente al tratamiento, que recibió monoterapia con Imatinib, fue objeto de un análisis separado por la ausencia de un tratamiento curativo. En total, 14 de los 146 pacientes recibieron 600 mg de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. DARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

Imatinib al día y se incluyeron en la evaluación de remisión; se observó una remisión hematológica completa en 5 pacientes (35%) y una remisión citogenética significativa en 7 pacientes (50%). Cabe notar que cuatro pacientes tratados con una dosis menor de Imatinib (400 mg diarios) no consiguieron la remisión, lo cual indica que esta dosis es insuficiente. En la población total de 146 pacientes, la mediana de la sobrevida sin enfermedad varió de 2,8 a 3,1 meses, y la mediana de la sobrevida total de 7,4 a 8,9 meses.

Ensayos clínicos en los Síndromes Mielodisplásicos / Trastornos Mieloproliferativos (SMDITMP)

Se efectuó un ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase II, para investigar el tratamiento con Imatinib en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las proteínas con actividad de tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. Dicho estudio incluyó 7 pacientes con SMD/TMP entre un total de 185 pacientes tratados, 45 de los cuales padecían enfermedades hematológicas y 140 diversos tumores sólidos. Estos pacientes recibieron 400 mg diarios de Imatinib. La edad de los pacientes admitidos en el ensayo iba de 20 a 86 años. Los casos de otros 24 pacientes de 2 a 79 años con SMD/TMP se describieron en 12 informes publicados y en un ensayo clínico. Estos pacientes también recibieron una dosis de Imatinib de 400 mg diarios, salvo tres que fueron tratados con dosis más bajas. De la población total de 31 pacientes con SMD/TMP, 14 (45%) consiguieron una remisión hematológica completa y 9 (29%) una remisión citogenética completa (39% incluyendo remisiones completas y parciales). En 14 pacientes evaluables, la enfermedad presentaba una translocación que generalmente implicaba al cromosoma t5q33 o t4q12, provocando un reordenamiento del gen PDGFR. Todos estos pacientes consiguieron alguna remisión hematológica (12 una remisión completa). Se evaluó la respuesta citogenética en 11 de los 14 pacientes y todos mostraron alguna remisión (9 una remisión completa). Sólo 2 de los 16 pacientes (13%) sin translocación asociada con un reordenamiento del gen PDGFR consiguieron una remisión hematológica completa y uno (6%) una remisión citogenética significativa. Otro paciente con reordenamiento del gen PDGFR, en fase de recidiva molecular después de un trasplante de médula ósea, consiguió una remisión molecular. La mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 meses (0,8 a 26,7) en los 7 pacientes tratados del estudio, y varió entre 1 semana y más de 18 meses en los pacientes en remisión según los informes publicados en la literatura médica. El Cuadro 5 presenta un resumen de los resultados.

Cuadro 5: Remisión en los SMD/TMP

	N	Remisión hematológica completa	Remisión citogenética
	(Número de pacientes)	(%)	(%)
Población total	31	45	39
Afectación del cromosoma t5	12	83	83
Afectación del cromosoma t4	2	100	50
Otros / sin translocación	16	13	6
Recidiva molecular	1	NE	NE

NE: No evaluable

ENSAYOS CLÍNICOS EN LA MS

Se efectuó un ensayo clínico multicéntrico de Fase II, abierto, para investigar el tratamiento con Imatinib en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. Este estudio incluyó 5 pacientes con MS entre un total de 185 pacientes tratados, de los cuales 45 padecían enfermedades hematológicas y 140 distintos tumores sólidos. Los pacientes con MS recibieron de 100 a 400 mg diarios de Imatinib. La edad

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 138

de estos pacientes variaba de 49 a 74 años. Los casos de otros 25 pacientes con MS de 26 a 85 años se describieron en 10 informes y casuísticas publicados. Dichos pacientes también recibieron de 100 a 400 mg diarios de Imatinib. De la población total de 30 pacientes con MS, 10 (33%) consiguieron una remisión hematológica completa y 9 (30%) una remisión hematológica parcial (porcentaje total de remisión=63%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 21 de los 30 pacientes descriptos en informes publicados en este estudio. Ocho de estos 21 pacientes mostraron la presencia de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α. Los pacientes portadores de esta anomalía citogenética tienen una gran probabilidad de ser de sexo masculino y de presentar eosinofilia asociada con su afección mastocítica sistémica. Dos pacientes mostraron una mutación de Kit en el área yuxtamembranosa (uno Phe522Cys y el otro K509I). En 16 pacientes no se detectó ninguna anomalía citogenética o una anomalía desconocida. Cuatro pacientes mostraron una mutación D816V (el único paciente con remisión tenía simultáneamente LMC y MS). Se considera que la mayoría de los casos con la mutación D816V de c-Kit descriptos en la literatura médica analizada no son sensibles a Imatinib. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 meses (rango: 1,4 a 22,3 meses) en los 5 pacientes tratados y de 1 mes a más de 30 meses en los pacientes en remisión descriptos en la literatura médica. El cuadro 6 presenta un resumen de los resultados.

Cuadro 6: Remisión en la MS

Anomalía citogenética	Número de pacientes	Remisión hematológica completa	Remisión hematológica parcial
Quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α (o supresión de CHIC2)	8	8	0
Mutación en el área yuxtamembranosa	2	0	2
Anomalía citogenética desconocida o ninguna anomalía detectada	16	1	7
Mutación de D816V	4	1*	0
Totales generales	30	10(33%)	9 (30%)

*Este paciente presentaba LMC Y MS simultáneamente.

Ensayos clínicos en el SHE o la LEC

Se efectuó un ensayo clínico multicéntrico de Fase II, abierto, para investigar el tratamiento con Imatinib en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las tirosina quinasas Abl, Kit o PDGFR. Catorce pacientes con SHE o LEC entre un total de 185 pacientes tratados (de los cuales 45 padecían enfermedades hematológicas y 140 distintos tumores sólidos) recibieron de 100 a 1000 mg diarios de Imatinib. La edad de estos pacientes variaba de 16 a 64 años. Los casos de otros 162 pacientes de 11 a 78 años con SHE o LEC se describieron en 35 informes y casuísticas publicados. Dichos pacientes recibieron de 75 mg a 800 mg diarios de Imatinib. Entre la población total de 176 pacientes con SHE o LEC, 107 (61%) consiguieron una remisión hematológica completa y 16 (9%) una remisión hematológica parcial (porcentaje total de remisión = 70%). Se evaluaron las anomalías citogenéticas en 117 de los 176 pacientes descriptos en informes publicados y en este estudio. De estos 117 pacientes, 61 mostraron la presencia de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α y consiguieron una remisión hematológica completa. Un total de 115 no presentaba la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-a o se desconocía este parámetro; de ellos, 62 (54%) consiguieron una remisión hematológica completa(n=46) o parcial (n=16). El cuadro 7 presenta un resumen de los resultados.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Cuadro 7: Remisión en el SHE o LEC

Anomalía citogenética	Número de pacientes	Remisión hematológica completa	Remisión hematológica parcial
Con la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α	61	61	0
Sin la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α	56	12	9
Anomalía citogenética desconocida	59	34	7
Totales generales	176	107 (61%)	16 (9%)

Se notaron mejoras en el aparato cardiovascular, sistema nervioso, piel y tejido subcutáneo, sistema respiratorio, torácico y mediastínico, sistema osteomuscular y tejido conjuntivo, y aparato digestivo.

Ensayos clínicos en los TEGI/GIST de carácter irresecable o metastásico

Se realizaron dos ensayos clínicos multinacionales de Fase III, aleatorizados y sin ciego, en pacientes con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) de carácter irresecable o metastásico. Por la similitud del diseño de estos dos ensayos, pudo efectuarse un análisis combinado predefinido de la seguridad y la eficacia. En estos dos ensayos participaron un total de 1640 pacientes aleatorizados para recibir, en una proporción de 1:1,400 mg u 800 mg por vía oral una vez al día de manera contínua hasta que se observara una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En caso de progresión de la enfermedad, se permitió que los pacientes del grupo tratado con 400 mg una vez al día cambiaran a la dosis de 800 mg una vez al día. El diseño de los ensayos permitía la comparación de los porcentajes de remisión, de sobrevida libre de progresión del cáncer y de sobrevida global entre los dos grupos. La mediana de la edad de los pacientes al ingresar en el ensayo fue de 60 años (entre 17 y 94 años; percentiles 25-75: 50-69 años). Los varones representaron el 58% de los participantes. El diagnóstico de todos los pacientes era TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastásico con CD117 positivo.

En uno de los ensayos, la evaluación de la sobrevida libre de progresión del cáncer constituyó el objetivo principal y la evaluación de la sobrevida global el objetivo secundario, mientras que en el otro ensayo, la evaluación de la sobrevida global fue el objetivo principal y la evaluación de la sobrevida libre de progresión del cáncer fue el objetivo secundario. El análisis de la sobrevida global y de la sobrevida libre de progresión del cáncer se realizó a partir de los conjuntos de datos combinados de los dos ensayos. Los resultados de dicho análisis figuran en el Cuadro 8.

Cuadro 8: Porcentajes de sobrevida global, de sobrevida libre de progresión del cáncer y tasa de respuesta tumoral en los ensayos de Fase III sobre los TEGI/GIST

	400 mg de Imatinib N=818	800 mg de Imatinib N=822	Total N=1640
Sobrevida libre de progresión del cáncer (meses)			
(Mediana del 50 %) [IC del 95%]	18,9 [17,4 – 21,2]	23,2 [20,8 – 24,9]	21,0 [19,4 – 22,5]
Sobrevida global (meses) [IC del 95%]	49,0 [45,3 – 60,0]	48,7 [45,3 – 51,6]	48,8 [46,3 – 51,6]
Mejor respuesta tumoral total			
Remisión completa (RC)	43 (5,3%)	41 (5,0%)	84 (5,1%)
Remisión parcial (RP)	377 (46,1%)	402 (48,9%)	779 (47,5%)
No confirmada (NC)*	235 (28,7%)	224 (27,3%)	459 (28,0%)

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

Progresión de la enfermedad	103 (12,6%)	78 (9,5%)	181 (11,0%)
Dato no disponible	60 (7,3%)	77 (9,4%)	137 (8,4%)

***NC** = Incluye a los pacientes con remisión no confirmada, sin cambio y sin progresión del cáncer.

La mediana de la duración del seguimiento de los ensayos combinados fue de 37,5 meses (percentil 25-75, percentil: 19-46 meses). Se observó una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión del cáncer en el grupo tratado con 800 mg (23,2 meses [IC del 95%: 20,8-24,9 meses]) frente al grupo que recibió 400 mg (18,9 meses [IC del 95%: 17,4-21,2 meses]) (p=0,03). Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en la sobrevida global (p=0,98). En los 1640 pacientes que participaron en estos ensayos de Fase III, la sobrevida libre de progresión estimada fue de 21 meses [IC del 95 %: 19,4-22,5 meses] y la sobrevida global de 48,8 meses [IC del 95%: 46,3-51,6 meses]. El 5,1% de los pacientes mostraron una remisión completa confirmada y el 47,5% una remisión parcial. El tratamiento con cualquiera de las dos dosis fue generalmente bien tolerado y, en total, el 5,4% de los pacientes se retiraron del ensayo debido a problemas de toxicidad.

En los pacientes del grupo tratado con 400 mg al día que cambiaron a la dosis de 800 mg tras la progresión de la enfermedad (n=347), la duración de la exposición a Imatinib tras el cambio de la dosis fue de 3,4 meses (mediana) y de 7,7 meses (media). La sobrevida global después del cambio fue de 14,3 meses [IC del 95%: 12,2-16,7 meses] y el 19,3% de estos pacientes seguían vivos después de 48 meses.

Se llevó a cabo un estudio clínico, multinacional, abierto, aleatorizado de Fase II, en pacientes de 18 años a 83 años, con TEGI/GIST para recibir Imatinib ya sea la dosis de 400 mg ó 600 mg por vía oral una vez al día por hasta 36 meses.

En este estudio participaron 147 pacientes con diagnóstico de TEGI/GIST no resecable y/o metastásico, con diagnóstico patológico c-Kit (CD117) positivo, con enfermedad medible en por lo menos un sitio. La evaluación primaria de la eficacia se basó en la tasa de respuestas objetivas (criterios SWOG South Western Oncology Group) que se detallan en el cuadro 9. En este estudio el 83% de los pacientes alcanzaron una remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable.

Cuadro 9: Resultados de eficacia - Máxima respuesta tumoral alcanzada

Respuesta máxima	**Todas las dosis (n=147) 400 mg n= 73 - 600 mg n=74 n(%)**
Respuesta completa	1(0,7)
Respuesta parcial	98 (66,7)
Enfermedad estable	23 (15,6)
Enfermedad progresiva	18 (12,2)
No evaluable	5 (3,4)
Desconocida	2 (1,4)

No hubo diferencias entre las tasas de respuesta de los dos grupos de dosificación. Un número significativo de pacientes, que presentaba enfermedad estable en el análisis provisional, alcanzó una respuesta parcial al prolongar el tratamiento (mediana de seguimiento de 31 meses). La mediana del tiempo hasta la respuesta resultó de 13 semanas (IC del 95%: 12 a 23). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico alcanzó 122 semanas entre los pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%: 106 a 147), mientras que llegó a 84 semanas en la población general del estudio (IC del 95%: 71-109).
La mediana de sobrevida global no se llegó a alcanzar. La sobrevida a los 36 meses del seguimiento es del 68%, según las estimaciones de Kaplan-Meier. Por otro lado, no hubo

ANMAT FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS
B232

ninguna diferencia de sobrevida entre los pacientes cuya enfermedad se estabilizó y los que consiguieron una remisión parcial.

Ensayo clínico en el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST

El tratamiento adyuvante con Imatinib se investigó en un ensayo de Fase III multicéntrico, de doble ciego, a largo plazo y controlado con placebo en el que participaron 773 pacientes de 18 a 91 años con diagnóstico histológico de TEGI/GIST primario que expresaba la proteína Kit según el ensayo inmunohistoquímico y presentaban un tumor ≥ 3 cm de dimensión máxima, sometidos a resección completa del TEGI/GIST primario de 14 a 70 días antes de su inclusión. Después de la resección del TEGI/GIST primario, los pacientes fueron aleatorizados a uno de dos grupos que recibirían 400 mg de Imatinib al día o un placebo equiparable durante un año.

El criterio de valoración principal del ensayo fue la sobrevida libre recurrencia, que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de recidiva o el deceso por cualquier causa.

Imatinib prolongó de manera significativa la sobrevida libre de recidiva ya que el 75% de los pacientes del grupo de Imatinib no habían presentado recidivas después de 38 meses, frente a 20 meses en el grupo placebo (IC del 95% [30 - valor imposible de estimar]; [14 - valor imposible de estimar], respectivamente); (razón de riesgos = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). Después de un año, la sobrevida libre de recidiva fue significativamente mayor con (97,7%) que con el placebo (82,3%), (p<0,0001), por lo que Imatinib redujo aproximadamente un 89% el riesgo de recidiva frente al placebo (razón de riesgos = 0,113 [0,049-0,264]).

Un segundo estudio abierto de Fase III comparó 12 meses de tratamiento con Imatinib 400 mg vs. 36 meses de tratamiento en pacientes después de resección quirúrgica de GIST y uno de los siguientes: diámetro de tumor > 5 cm y recuento mitótico > 5/50 campos de alto poder (HPF); o diámetro de tumor > 10 cm y cualquier recuento mitótico o tumor de cualquier tamaño con recuento mitótico > 10/50 HPF o tumores rotos en la cavidad peritoneal. Hay un total de 397 pacientes consentidos y randomizados en el estudio (199 pacientes en la rama de 12 meses y 198 pacientes en la rama de 18 meses), la mediana de edad fue de 61 años (rango 22 a 84 años de edad). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 54 meses (desde la fecha de randomización a la fecha de corte), con un total de 83 meses entre el primer paciente randomizado y la fecha de corte.

El objetivo primario del estudio fue la recurrencia libre de sobrevida (RLS) definida como el tiempo de la fecha de randomización a la fecha de recurrencia o muerte por cualquier causa.

Los 36 meses de tratamiento con Imatinib prolongaron significativamente el RLS comparado con los 12 meses de tratamiento con Imatinib (con un Hazard Ratio general (HR) = 0.46 [0.32, 0.65], p<0,0001 y un HR de 0.42 [0.28, 0.61] por encima del mes12) (Cuadro 10). Hubo 84 (42%) y 50 (25%) eventos RLS totales para las ramas de 12 meses y 36 meses respectivamente.

Además, 36 meses de tratamiento con Imatinib prolongaron significativamente la sobrevida global (SG) comparado a los 12 meses de tratamiento con Imatinib (HR=0.45 [0.22, 0.89], p= 0.0187) (Cuadro 10). El número total de muertes fueron 25 para la rama de 12 meses de tratamiento y 12 para la rama de 36 meses de tratamiento.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. FARROG
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS
3232

Cuadro 10: 12 meses y 36 meses de tratamiento con Imatinib

RLS	Rama de 12 meses de tratamiento % (IC)	Rama de 36 meses de tratamiento % (IC)
12 meses	93.7 (89.2- 96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 meses	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94)
36 meses	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 meses	52.3 (44.0 - 59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 meses	47.9 (39.0 - 56.3)	65.6 (56.1-73-4)
Sobrevida		
36 meses	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 meses	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2 - 97.8)
60 meses	81.7 (73.0 - 87.8)	92.0 (85.3-95.7)

Estudios clínicos en el DFSP

Se efectuó un ensayo clínico multicéntrico de Fase II, con un diseño abierto, para investigar el tratamiento con Imatinib en diversas poblaciones de pacientes con enfermedades mortales asociadas con las tirosin quinasas Abl, Kit o PDGFR. Este estudio incluyó a 12 pacientes con DFSP entre un total de 185 pacientes tratados, de los cuales 45 padecían enfermedades hematológicas y 140 distintos tumores sólidos. El criterio principal de eficacia en los pacientes del grupo de tumores sólidos se basó en los porcentajes de remisión objetiva. Esta población, cuya edad variaba de 23 a 75 años, recibió 800 mg diarios de Imatinib. En el momento de la admisión de los pacientes en el estudio, el DFSP era metastásico, localmente recaído después de una resección quirúrgica inicial y no se consideraba nuevamente resecable. Los casos de otros 6 pacientes con DFSP tratados con Imatinib (de 18 meses a 49 años de edad) se describen en 5 informes publicados. La población total que recibió tratamiento incluyó a 18 pacientes, 8 de ellos con enfermedad metastásica. Los adultos descriptos en la literatura médica publicada recibieron 400 mg diarios (4 casos) u 800 mg diarios (1 caso) de Imatinib. El niño recibió 400 mg/m^2 diarios, dosis que se incrementó posteriormente hasta 520 mg/m^2/día. El cuadro 11 presenta un resumen de las remisiones conseguidas con el tratamiento.

Cuadro 11: Porcentaje de respuesta en 18 pacientes con DFSP tratados con Imatinib

Respuesta del tumor	Número de pacientes	%
Respuesta completa	7	39
Respuesta parcial *	8	44
Total	1* *S*	83

* *S* pacientes que se libraron de la enfermedad gracias a una intervención quirúrgica

Doce de estos 18 pacientes consiguieron una remisión completa (7 pacientes) o se libraron de la enfermedad gracias a una intervención quirúrgica, tras haber conseguido una remisión parcial (5 pacientes, entre ellos un niño), lo que corresponde a un porcentaje de remisión completa del 67%. Otros 3 pacientes consiguieron una remisión parcial, lo que arroja un porcentaje total de remisión del 83%. De los 8 pacientes con enfermedad metastásica, cinco consiguieron una remisión (62%), la cual fue completa en tres de ellos (37%). La mediana de la duración del tratamiento fue de 6,2 meses, y la máxima de 24,3 meses, mientras que en la literatura publicada esta duración varió de 4 semanas a más de 20 meses.

Estudios clínicos en la insuficiencia hepática

En un estudio sobre pacientes con distintos grados de disfunción hepática (leve, moderada y grave; ver la clasificación de la función hepática en el cuadro 12 siguiente), la exposición media al Imatinib (ABC normalizada para la dosis) no aumentó en comparación con los pacientes con

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. BALIROS
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 143
3232

una función hepática normal. En el citado estudio se administraron 500 mg al día, sin ningún problema de toxicidad, a pacientes con disfunción hepática leve y 300 mg al día, a los demás. Aunque los pacientes con disfunción hepática moderada o grave sólo recibieron una dosis diaria de 300 mg, el análisis farmacocinético prevé que la dosis de 400 mg se puede administrar de manera segura.

Cuadro 12: Clasificación de la función hepática

Disfunción hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 LSN ASAT: > LSN (puede ser normal o < LSN si la bilirrubina total es > LSN)
Moderada	Bilirrubina total: >1,5 – 3,0 LSN ASAT: cualquier valor
Grave	Bilirrubina total: >3 – 10 LSN ASAT: cualquier valor

LSN= límite superior de la normalidad.
ASAT= Aspartato aminotransferasa (anteriormente, SGOT transferasa glutámico-oxalacética sérica)

Ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (leve, moderada y grave; ver la clasificación de la función renal en el cuadro 13), la exposición media a Imatinib (ABC normalizada en función de la dosis) aumentó de 1,5 a 2 veces con respecto a pacientes con función renal normal, que correspondió a una concentración plasmática elevada de glucoproteína ácida α (AGP), una proteína a laque Imatinib se une considerablemente. No se observó una correlación entre la exposición a Imatinib y la gravedad de la insuficiencia renal. En este estudio, la dosis de 800 mg al día fue inocua en los pacientes con insuficiencia renal leve, y la dosis de 600 mg al día se empleó en la disfunción renal moderada. La dosis de 800 mg no se probó en los pacientes con disfunción renal moderada por el número limitado de pacientes admitidos. Asimismo, sólo 2 pacientes admitidos con insuficiencia renal grave recibieron una dosis baja de 100 mg, sin que se probaran dosis más altas. El estudio no incluyó pacientes hemodializados. Los datos publicados en la literatura mostraron que una dosis diaria de 400 mg fue bien tolerada por un paciente hemodializado con enfermedad renal terminal. La exposición plasmática de este paciente fue del mismo orden de magnitud que los valores de Imatinib y de su metabolito CGP74588 observados en pacientes con función renal normal. La diálisis no alteró la cinética plasmática de Imatinib. En vista de que la excreción renal representa una vía de eliminación menor de Imatinib, los pacientes dializados con insuficiencia renal grave podrían recibir un tratamiento con una dosis inicial de 400 mg. Sin embargo, se recomienda cautela en estos pacientes. La dosis puede reducirse en caso de intolerancia o aumentarse en caso de ineficacia.

Cuadro 13: Clasificación de la función renal

Insuficiencia renal	Pruebas de la función renal
Leve	Depuración de creatinina = 40-59 ml/min
Moderada	Depuración de creatinina = 20-39 ml/min
Grave	Depuración de creatinina = <20 ml/min

FARMACOCINÉTICA
La farmacocinética de Imatinib (mesilato) ha sido evaluada en un rango de dosis de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 ó día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. DARDOS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS
3232

Absorción: La media de la biodisponibilidad absoluta para Imatinib es del 98%. El coeficiente de variación para el ABC plasmática de Imatinib está en el rango del 40-60% después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se redujo mínimamente (11% de reducción de la $C_{máx}$ y prolongación de $t_{máx}$ de 1,5 h), con una pequeña reducción del ABC (7,4%) comparado con condiciones de ayuno.

Distribución: 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: El principal metabolito circulante en humanos es el derivado piperazina N-desmetilado (CGP 71588), el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto madre. El área bajo la curva plasmática que se halló para el metabolito fue sólo 16% de ABC de Imatinib. La unión a las proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es semejante a la del compuesto original.

Eliminación:

En base a la recuperación de compuesto(s) después de una dosis oral de Imatinib marcado con C^{14}, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en las heces (68% de la dosis) y en orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), constituyendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática: Tras la administración oral a voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue aproximadamente de 18 hs, sugiriendo que una dosis única diaria es apropiada. El aumento en la media del ABC fue lineal con el incremento de dosis y proporcional a la dosis, en el rango de 25-1000 mg de Imatinib. No hubo cambios en la cinética de Imatinib a dosis repetidas y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces en el estado estacionario, cuando se dosificó una vez al día.

Farmacocinética de la población: En base al análisis farmacocinético de la población, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes mayores de 65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso corporal en el clearance de Imatinib es tal, que para un paciente que peso 50 kg, el clearance medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que, en un paciente que pese 100 kg, el clearance aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no son considerados suficientes para poder justificar un ajuste de dosis en base al peso corporal en kg. El sexo de los individuos no afecta la cinética de Imatinib.

Ulteriores análisis farmacocinéticos de la población en el estudio de Fase III en pacientes recientemente diagnosticados con LMC, mostraron que el efecto de covariables y tratamientos concomitantes tanto en el clearance como en el volumen, parecen ser pequeños y no son lo suficientemente pronunciados como para justificar un ajuste de dosis.

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. La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m^2/día logra una exposición idéntica a la que se observa con la dosis de 400 mg y 600 mg de los adultos, respectivamente. La comparación del $ABC_{(0-24)}$ del día 8 respecto al día 1 tras la administración de una dosis de 340 mg/m^2/día reveló una acumulación del fármaco igual a 1,7 veces con la administración repetida de una dosis diaria.

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos aquejados de trastornos hemáticos (LMC, LLA Ph+ y otras anomalías tratadas con Imatinib) demostró que la depuración de Imatinib aumenta a medida que aumenta la superficie corporal (SC). Después de realizar la corrección necesaria debido al efecto de la SC, otros datos personales, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al Imatinib. El análisis confirmó que la exposición al Imatinib en los pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m^2 una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m^2 una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos tratados con 400 o 600 mg de Imatinib una vez al día.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. CARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones de la función orgánica:

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en grado significativo por los riñones. En los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, la exposición plasmática parece ser mayor que en los pacientes con función renal normal. La exposición es aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor, lo que corresponde a una elevación de 1,5 veces de la AGP plasmática, a la que Imatinib se une considerablemente. La depuración del medicamento libre es probablemente similar entre los pacientes con insuficiencia renal y función renal normal ya que la excreción renal representa solamente una vía menor de eliminación de Imatinib.

Si bien los resultados del análisis farmacocinético revelaron una considerable variación interindividual, la exposición media a Imatinib no aumentó entre los pacientes con diversos grados de disfunción hepática, en comparación con los que presentaban una función hepática normal.

Datos sobre toxicidad preclínica:

Imatinib ha sido objeto de estudios de farmacotoxicología, toxicidad de las dosis múltiples, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora. Los órganos diana asociados con la acción farmacológica de Imatinib son la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfáticos, las gónadas y el tubo digestivo. El hígado y los riñones se incluyen también entre ellos. Imatinib ha resultado embriotóxico y teratógeno para las ratas. La fecundidad no se vio afectada en el estudio preclínico sobre fecundidad y desarrollo embrionario inicial, aunque se observaron disminuciones del peso de los testículos y epidídimos, así como una reducción de la cantidad de espermatozoides móviles en los machos que recibieron la dosis alta. En el estudio preclínico sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Imatinib tampoco afectó la fecundidad de las crías de la primera generación.

En el estudio de carcinogenia de 2 años en ratas, la administración de 15, 30 y 60 mg/kg/día de Imatinib produjo una reducción estadísticamente significativa de la longevidad de los machos con 60 mg/kg/día y de las hembras con dosis ≥ 30 mg/kg/día. El exámen histopatológico de los animales que murieron reveló miocardiopatía (ambos sexos), nefropatía crónica progresiva (hembras) y papiloma de la glándula prepucial como causas principales de muerte o motivos de sacrificio. Los órganos efectores de las alteraciones neoplásicas fueron los riñones, la vejiga, la uretra, la glándula prepucial y la glándula clitorídea, el intestino delgado, las paratiroides, las suprarrenales y el estómago no glandular. Las mayores dosis examinadas que no produjeron efectos tóxicos en distintos órganos efectores con lesiones neoplásicas fueron las siguientes: 30 mg/kg/día para riñones, vejiga, uretra, intestino delgado, paratiroides, suprarrenales y estómago no glandular, y 15 mg/kg/día para la glándula prepucial y la glándula clitorídea.

Los papilomas y carcinomas de las glándulas prepuciales y clitorídeas ocurrieron con dosis de 30 y 60 mg/kg/día de Imatinib aproximadamente de 0,5 a 4 veces o 0,3 a 2,4 la exposición diaria humana (basado en el ABC) a 400 mg/día u 800 mg diarios respectivamente, y de 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basada en el ABC) con dosis de 340 mg/m^2. Los adenomas y carcinomas renales, así como los papilomas de la vejiga urinaria y uretra, adenocarcinoma del intestino delgado, adenomas de la paratiroides, tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glandular sólo ocurrieron con dosis de 60 mg/kg/día.

Se desconoce la relevancia que para la especie humana podrán tener estos datos del estudio de carcinogénesis con ratas. En un análisis sobre los datos de seguridad de los ensayos clínicos así como las notificaciones espontáneas de eventos adversos no se ha detectado que la incidencia general de neoplasias malignas aumente entre los pacientes tratados con Imatinib, en comparación con la población general.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO FERRINGS
APODERADO

Farm. Vorgelina Fernini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 146

Las lesiones no neoplásicas que no se habían identificado en estudios preclínicos anteriores implicaron el sistema cardiovascular, el páncreas, los órganos endócrinos y los dientes. Las alteraciones más importantes fueron la hipertrofia y dilatación cardíacas acompañadas de signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos o sarcomas malignos, respectivamente.

La dosis debe ser administrada por vía oral, con alimentos y un vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg pueden administrarse una vez al día, mientras que dosis de 800 mg deben administrarse en dosis de 400 mg, 2 veces al día, por la mañana y por la noche.

En aquellos casos en que el paciente no pueda deglutir los comprimidos, éstos se pueden desintegrar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Esta suspensión obtenida debe ser tomada inmediatamente.

Posología para LMC

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** 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 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 400 mg dos 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; ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la remisión hematológica o citogenética conseguida anteriormente.

Ver **Uso en poblaciones especiales – Pediatría**

Posología para LLA Ph+

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** en pacientes adultos con LLA Ph+ recaída o refractaria es de 600 mg al día.

Ver **Uso en poblaciones especiales – Pediatría**

Posología para Síndrome mielodisplásico / Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** para pacientes adultos con SMD/EMP es de 400 mg/día.

Posología para Mastocitosis sistémica agresiva (MSA)

Se recomienda una dosis de ***AGACEL®*** de 400 mg por día para pacientes adultos con MSA sin la mutación de D816V c-Kit o estado mutacional desconocido o que no responde a otras terapias.

Para pacientes con MSA asociada a eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionado con la fusión de quinasa FIP1L1-PDGFRα, se recomienda una dosis inicial de 100

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 147

mg por día. Puede considerarse un aumento de la dosis a 400 mg por día, en base a la ausencia de reacciones adversas, cuando la evaluación de la respuesta al tratamiento es insuficiente.

Posología para Síndrome eosinófilico / Leucemia eosinofílica (SHE/LEC)

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** es de 400 mg/día. Pacientes con síndrome eosinofílico / leucemia eosinofílica con fusión de la quinasa FIP1L1-PDGFRα demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios.

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si la evaluación demuestra una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para TEGI/GIST

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** para pacientes adultos con TEGI/GIST no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

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.

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección de TEGI/GIST. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento. La duración mínima recomendada del tratamiento es de 36 meses.

Posología para DFSP

La dosis recomendada de ***AGACEL®*** para pacientes con DFSP es de 800 mg/día.

Ajuste de la dosis en caso de hepatotoxicidad y otras reacciones adversas no hematológicas

En caso de hepatotoxicidad grave o retención de líquido grave, se deberá suspender la administración de ***AGACEL®***, hasta resolución de la situación. El tratamiento podrá ser retomado, de acuerdo a la gravedad del evento.

En caso de verificar un aumento en los valores de bilirrubina superior a 3 veces el límite superior normal o aumento de las transaminasas hepáticas superior a 5 del límite superior normal, deberá suspenderse la administración de ***AGACEL®*** hasta que los niveles de bilirrubina sean menores a 1,5 veces el límite superior normal y las transaminasas hepáticas sean menores a 2,5 del límite superior normal. En pacientes adultos, el tratamiento se puede continuar luego con dosis diarias reducidas, de 400 mg a 300 mg, de 600 mg a 400 mg o de 800 mg a 600 mg diarios. En los niños se deberá reducir de 340 mg/m^2/día a 260 mg/m^2/día.

Ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas

En caso de presencia de neutropenia y/o trombocitopenia severa se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, de acuerdo a la siguiente tabla:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

PATOLOGÍA	DOSIS INICIAL	RECUENTO CELULAR	AJUSTE DE DOSIS
- **MSA** asociada a eosinofilia - **SHE/LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-α**	100 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas < 50 x 10^9/l	1- Suspender ***AGACEL®*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10^9/l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10^9/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL®*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
- **LMC** (fase crónica) - **SMD/SMP** - **MSA** - **SHE/LEC** - **TEGI/GIST**	400 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas < 50 x 10^9/l	1-Suspender ***AGACEL®*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10^9/l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10^9/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL®*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y retomar la administración de ***AGACEL®*** a una dosis reducida de 300 mg.
- **LMC pediátrica** (fase crónica)	340 mg/m^2	Neutrófilos < 1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas < 50 x 10^9/l	1- Suspender ***AGACEL®*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10^9/l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10^9/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL®*** a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y retomar la administración de ***AGACEL®*** a una dosis reducida de 260 mg/m^2.
- **LMC** (fase acelerada o en crisis blástica) - **LLA Ph+**	600 mg[c]	[a]Neutrófilos < 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 ***AGACEL®*** a 400 mg[b]. 3- Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg[d]. 4- Si la citopenia persiste después de 4 semanas y todavía no está relacionada con la leucemia, discontinuar la administración de ***AGACEL®*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1,0 x 10^9/l y el de plaquetas sea ≥ 20 x 10^9/l y luego retomar el tratamiento con 300 mg de ***AGACEL®***.
- **DFSP**	800 mg	Neutrófilos < 1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas < 50 x 10^9/l	1- Suspender ***AGACEL®*** hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10^9/l y el de plaquetas sea ≥ 75 x 10^9/l. 2- Reanudar el tratamiento con ***AGACEL®*** a una dosis de 600 mg. 3- En caso de recurrencia de recuento de neutrófilos <1,0 x 10^9/l y/o plaquetas <50 x 10^9/l, repetir el paso 1 y retomar ***AGACEL®*** a una dosis reducida de 400 mg.

[a]Que ocurra al menos después de un 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 poblaciones especiales

Pediatría:

No hay antecedentes en el uso de Imatinib en niños con LMC menores de 2 años de edad o en menores de 1 año con LLA Ph+.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Rotulado N° 3232
ANMAT FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

Es muy limitada la experiencia con Imatinib en otras indicaciones en niños.
La dosificación en niños debe realizarse en base al área de superficie corporal (mg/m^2).
En los niños con LMC en fases crónica o avanzada y LLA Ph+ se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m^2 (sin superar un total de 600 mg al día). Se puede administrar una sola dosis diaria en LMC o LLA Ph+. En LMC alternativamente se puede dividir la dosis diaria en dos tomas (una en la mañana y otra en la noche). La recomendación posológica se fundamenta en una pequeña población de pacientes pediátricos (ver ***ACCION FARMACOLÓGICA*** y ***FARMACOCINÉTICA***).

Insuficiencia hepática:

Imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con una disfunción hepática leve, moderada o grave, pueden recibir la dosis diaria mínima recomendada de 400 mg/día. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada.

Insuficiencia renal:

Imatinib y sus metabolitos no son excretados en forma considerable por el riñón. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg al día. Sin embargo, se recomienda cautela en estos casos. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada, o puede aumentarse por falta de eficacia (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***)

Pacientes ancianos:

No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes relacionadas con la edad en pacientes de 65 años o mayores. No es necesaria una recomendación de dosis específica en ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Imatinib está contraindicado para aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo y/o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando Imatinib se administra junto a otras medicaciones, hay un potencial riesgo de interacción medicamentosa. (Ver ***Interacciones***).

El uso concomitante de Imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital), ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (p. ej. ciclosporina, pimozida) o sustratos de CYP2C9 con una ventana terapéutica estrecha (p. ej. warfarina y los derivados de cumarinas)

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

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con Imatinib. Cuando se combina Imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta por elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia y un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Rotulado N° 150
ANMAT FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS
7232

estrechamente la función hepática cuando Imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas.

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

Retención de líquidos y edema

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con LMC de diagnóstico reciente tratados con Imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte.

En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquéllos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con falla cardíaca o renal. Los pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o historia de falla renal, deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca o renal, deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) y afectación cardíaca, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda que guardaban relación con la desgranulación de células del SHE en el miocardio. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticoesteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de Imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con Imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento. Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR y la mastocitosis sistémica podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar Imatinib. Ante un resultado anormal al inicio del tratamiento, deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con Imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En los ensayos de Fase III sobre los TEGI/GIST malignos de carácter irresecable o metastásico, 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 se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intraabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudo haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. Los pacientes deben ser monitoreados para controlar los síntomas gastrointestinales al comienzo de la terapia (ver ***REACCIONES ADVERSAS***)

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Imatinib. Debido a la posible ocurrencia de SLT, la corrección de la deshidratación clínicamente

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Proyecto de Rotulo 3232 ANMAT FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

significante y el tratamiento de niveles de ácido úrico elevados son recomendados antes de comenzar el tratamiento con Imatinib.

Toxicidad dermatológica

Se han reportado reacciones dermatológicas bullosas, incluyendo eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de Imatinib. En algunos de estos casos, informados durante la vigilancia postcomercialización, se observó una reacción dermatológica recurrente al ser re-tratados con la droga. En otros informes de posventa se han descrito casos en los que el paciente toleró la reintroducción de la terapia con Imatinib después de resolución o mejora de la reacción bullosa. En estos casos, Imatinib se reanudó en una dosis menor a la cual se produjo la reacción y algunos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de TSH.

Pruebas 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 LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con Imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, tal como se recomienda en ***POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION***.

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

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 porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína 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, como se recomienda en ***POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION***, puede reducirse la dosis inicial de Imatinib en caso de intolerancia.

Interacciones

*Principios activos 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, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, y voriconazol) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de Imatinib. El jugo de pomelo también puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Imatinib, por lo tanto debe ser evitado. Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (la $C_{máx}$ y ABC medias de Imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre Imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. [illegible] APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*Principios activos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de Imatinib:* Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Imatinib. La administración conjunta de medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina de, 600 mg diarios durante 8 días, seguidos de una dosis única de 400 mg de Imatinib, incrementó el clearance de la dosis oral de Imatinib en 3,8 veces (intervalo de confianza 90%=3,5 a 4,3 veces), que representa una reducción en la $C_{máx}$, ABC $_{(0-24)}$ y ABC$_{(0-\infty)}$ de al menos el 54%, 68% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con Imatinib mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona El ABC plasmática de Imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos. En dos 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 del Imatinib. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e Imatinib.

*Principios activos a los que Imatinib puede **alterar** su concentración plasmática:* Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y ABC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que Imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej. ciclosporina o pimozida). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolobenzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).
Imatinib también inhibe la actividad *in vitro* de CYP2C9 y CYP2C19. Se observó una prolongación del tiempo de protrombina luego de la coadministración con warfarina.
Cuando se administran cumarinas, se hace necesario el seguimiento controlado a tiempos cortos del tiempo 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.

In vitro, Imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de Imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibidor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la $C_{máx}$ y del ABC de metoprolol de aproximadamente un 23%. No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando Imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

In vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol (valor Ki de 58,5 micromoles/l a niveles terapéuticos). Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use Imatinib y paracetamol de forma concomitante, especialmente con dosis altas de paracetamol.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra Imatinib conjuntamente. Por lo tanto, se recomienda precaución. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el mecanismo de la interacción observada.

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de Imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+, pero las interacciones fármaco-fármaco entre Imatinib y regímenes de quimioterapia no han sido bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de Imatinib, p.ej.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. DARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de Imatinib en combinación requiere una precaución especial.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En estudios de carcinogenicidad en ratas que recibieron dosis de Imatinib de 15, 30 y 60 mg/kg/día, se observó una reducción estadísticamente significativa en la longevidad de los machos a dosis de 60 mg/kg/día y en hembras a dosis ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana para los cambios neoplásicos fueron riñones (túbulo renal y pelvis renal), vejiga, uretra, glándulas prepucial y clitoriana, intestino, glándulas paratiroides, glándulas suprarrenales y estómago no glandular. Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia en humanos de estos hallazgos obtenidos en el estudio de carcinogenicidad en ratas.

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

En un estudio de fertilidad con ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento, se produjo una disminución del peso de los testículos y del epidídimo y del porcentaje de movilidad espermática a la dosis de 60 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal). Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg. En perros, a dosis orales > 30 mg/kg también se observó una reducción de leve a moderada en la espermatogénesis. Cuando se administraron dosis a ratas hembras 14 días antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efecto sobre el apareamiento ni sobre el número de hembras preñadas. A la dosis de 60 mg/kg, las ratas hembra tuvieron un significativo número de pérdidas fetales postimplantación y un reducido número de fetos vivos. Esto no se observó a dosis ≤ 20 mg/kg.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de la progenie no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables.

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) Imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo para el feto. Imatinib no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto. Hubo reportes postmarketing de abortos espontáneos y anormalidades congénitas en infantes de mujeres que habían tomado Imatinib. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Rotulado N° 154
ANMAT FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS
3232

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de Imatinib en la leche humana. Estudios en mujeres en período de lactancia revelaron que tanto Imatinib como su metabolito activo pueden excretarse 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 concentración combinada de Imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de leche ingerida por los lactantes, se espera que la exposición total sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, dado que se desconocen los efectos sobre los lactantes de una exposición a dosis bajas de Imatinib, las mujeres que reciben Imatinib no deben amamantar.

Fertilidad

No han sido realizados estudios clínicos en pacientes masculinos que habían recibido Imatinib para determinar su efecto en la fertilidad masculina y la espermatogénesis. Los pacientes preocupados acerca de su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deben consultar a su médico.

Uso en niños y adolescentes

Se han observado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tratados con Imatinib. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Imatinib sobre el crecimiento de los niños. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con Imatinib (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Uso en ancianos

En los estudios clínicos realizados se han incluido pacientes de 65 años o mayores. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad de Imatinib en los pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes, a excepción de una mayor frecuencia de edema. La eficacia de Imatinib fue similar en los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

Uso en insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a Imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa ácida (AGP), una proteína de unión a Imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Uso en insuficiencia hepática

El metabolismo de Imatinib es principalmente hepático. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorearse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con TEGI/GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)***.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con Imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO F. BARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 156 - A.N.M.A.T. - Refolidado N° 3232

REACCIONES ADVERSAS

Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) consistieron en neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómito, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Las reacciones fueron de intensidad leve a moderada y sólo del 2 al 5% de los pacientes suspendieron el tratamiento definitivamente debido a un acontecimiento relacionado con el medicamento.
Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+, presentan reacciones adversas similares.
El perfil de toxicidad muestra diferencias entre las leucemias Ph+ y los tumores sólidos: son mayores la incidencia y la intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y las hemorragias gastrointestinales e intratumorales en pacientes con TEGI/GIST, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, las reacciones adversas gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en estas dos poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como por ejemplo obstrucción, perforación y ulceración gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Se han observado las siguientes reacciones adversas importantes tras la exposición a Imatinib, que pueden tener una relación de causa y efecto con el medicamento: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias graves, síndrome de lisis tumoral y retraso del crecimiento en niños.

En función de la gravedad de las reacciones, puede ser necesario ajustar la dosis. En casos contados se tendrá que retirar el medicamento debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas (Cuadros 15 y 16) se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluídos los informes aislados.* Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en el Cuadro 15 se derivan de los estudios que se efectuaron para justificar el registro del medicamento para el tratamiento de la LMC y los TEGI/GIST.

Cuadro 15: Reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos en la LMC y los TEGI/GIST.

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Sepsis, neumonía[1], herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, nasofaringitis, 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.
Infrecuentes:	Trombocitemia, linfopenia, depresión de médula ósea, eosinofilia, linfoadenopatía, Anemia hemolítica.
Raras:	Anemia hemolítica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia.
Infrecuentes:	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia,
Raras:	Hipercalemia, hipomagnesemia.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

3232
ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 157
A.N.M.A.T.
Refolindo N° 156

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio.

Infrecuentes: Depresión, disminución de la libido, ansiedad, confusión.

Raros: Estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes: Cefalea[2].

Frecuentes: Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia.

Infrecuentes: Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciatalgia, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral,

Raras: Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica.

Trastornos oculares

Frecuentes: Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa.

Infrecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular.

Raras: Papiloedema, catarata, glaucoma.

Trastornos del oído y del laberinto

Infrecuentes: Vértigo, tinnitus, pérdida de audición.

Trastornos cardíacos

Infrecuentes: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva[3], edema pulmonar,

Raros: Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubefacción[4], hemorragia.

Infrecuentes: Hipertensión, hematomas, hematoma subdural,, sensación de frío, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, epistaxis, tos.

Infrecuentes: Derrame pleural[5], dolor faringolaríngeo, faringitis,

Raras: Fibrosis pulmonar, dolor pleurítico, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal[6].

Frecuentes: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis.

Infrecuentes: Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal[7], eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis.

Raras: Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas.

Infrecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia.

Raros: Insuficiencia hepática[9], necrosis hepática[9].

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy Frecuentes: Edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción.

Frecuentes: Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.

Infrecuentes: Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a presentar hematomas subdérmicos, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasis, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas.

Raras: Erupción vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, eczema pustuloso generalizado agudo.

Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo

Muy Frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo[8].

Frecuentes: Tumefacción de las articulaciones.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 158 Rotulado N° 3232 A.N.M.A.T. 157

Infrecuentes:	Rigidez de articulaciones y músculos,
Raros:	Artritis, debilidad muscular.
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Infrecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico.
Trastornos generales	
Muy Frecuentes:	Retención de líquidos y edema, fatiga.
Frecuentes:	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez.
Infrecuentes:	Dolor en el pecho, malestar.
Exploraciones complementarias	
Muy Frecuentes:	Aumento de peso.
Frecuentes:	Pérdida de peso.
Infrecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica.
Raras:	Aumento de amilasa sérica.

[1] La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con TEGI/GIST.
[2] La cefalea fue la más frecuente en pacientes con TEGI/GIST.
[3] Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
[4] Los casos de rubefacción fueron más frecuentes en pacientes con TEGI/GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con TEGI/GIST y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).
[5] El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con TEGI/GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.
[6/7] El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con TEGI/GIST.
[8] El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con TEGI/GIST.
[9] Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

Se han notificado los siguientes tipos de reacciones, durante la Farmacovigilancia de Imatinib. Debido a que estas reacciones se recogen a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Imatinib.

Cuadro 16: Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia.

Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuentes:	Edema cerebral, trastornos oculares
Raras:	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Raras:	Pericarditis, taponamiento cardíaco.
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Trombosis/Embolia
Muy raras:	Shock anafiláctico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Insuficiencia respiratoria aguda[1], enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes:	Íleo / obstrucción intestinal, hemorragia / necrosis tumoral, perforación gastrointestinal[2]
Raras:	Diverticulitis.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

3232

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.
Raras:	Queratosis liquenoide, liquen plano.
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Raras:	Necrosis avascular / osteonecrosis de la cadera / rabdomiolisis / miopatía.
De frecuencia desconocida:	Retraso del crecimiento de los niños.
Desordenes reproductivos	
Muy raras:	Hemorragia del cuerpo lúteo / hemorragia en quiste ovárico.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Raras:	Síndrome de lisis tumoral

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

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes cancerosos tratados con Imatinib. Las anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 notificadas con mayor frecuencia mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia y anemia. La mielosupresión de los pacientes con LMC tratados con Imatinib fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. También se han notificado otros acontecimientos adversos como pancitopenia, linfopenia y depresión medular.
El mayor grado de depresión hematológica se observó con las dosis más altas y pareció depender del estadio de la LMC; la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con LMC en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63%, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% y 8,9%, respectivamente). Normalmente, estas reacciones pueden tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Imatinib, y raramente requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia· de toxicidad hematológica es menor en los pacientes con tumores sólidos (TEGI/GIST) que en los pacientes con leucemias Ph+, puesto que las frecuencias de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 son de aproximadamente el 10% y el 1 %,respectivamente.

Hemorragia

Las hemorragias del SNC y gastrointestinales son frecuentes en los pacientes con LMC que presentan un deterioro de la función medular antes del tratamiento. Las hemorragias constituyen una de las complicaciones bien conocidas de la leucemia aguda y puede ser una consecuencia de la trombocitopenia o, con menor frecuencia de una disfunción plaquetaria. No obstante, no todos los pacientes que presentan hemorragias del SNC o gastrointestinales durante el tratamiento con el Imatinib padecen trombocitopenia.

Entre las hemorragias de importancia clínica, la hemorragia gastrointestinal fue la más frecuente, sobre todo en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con TEGI/GIST metastásicos, en los que la hemorragia puede formar parte del cuadro subyacente debido a la hemorragia o necrosis tumoral. Las frecuencias más bajas de hemorragia gastrointestinal se observaron generalmente en el tratamiento de primera línea de la LMC y en el tratamiento adyuvante de los TEGI/GIST.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. LARROCCA
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Refollado N° 159 FOLIO 160 ANMAT SALIDAS ENTRADAS
3232

Edema y retención de líquido
El edema es un efecto tóxico frecuente del Imatinib que se produce en más del 50 % de los pacientes, combinando todas las indicaciones.
El edema depende de la dosis, yal parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele ser necesario administrar un tratamiento específico. Aunque los demás acontecimientos de retención de líquido son mucho menos frecuentes, pueden ser graves debido a la ubicación anatómica del sitio afectado. El más común fue el derrame pleural, sobre todo en los pacientes con LMC avanzada o TEGI/GIST metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja entre los pacientes con edema y retención de líquido, pero fue mayor en los pacientes con LMC avanzada que en los demás grupos. Esto puede explicarse por el estado médico más deteriorado de los pacientes con LMC avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal entre los pacientes con edema y retención de líquido.

En un ensayo clínico, la frecuencia de acontecimientos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5 % con el Imatinib frente al 1,1% con IFN-α en pacientes con LMC de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en pacientes con LMC transformada (en fase acelerada o en crisis blástica), en pacientes de edad más avanzada o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl.

Combinando todas las indicaciones, la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva observada en pacientes con LMC que en pacientes con TEGI/GIST podría indicar diferencias de algunos factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial de la toxicidad cardíaca publicado recientemente en el marco del estudio de 942 pacientes con TEGI/GIST de carácter irresecable o metastásico, concluyó que el Imatinib no induce insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con TEGI/GIST, en quienes la incidencia observada fue de alrededor del 0,2%, mientras que puede alcanzar el 2% en una población con cardiopatías preexistentes.

Exantemas y reacciones adversas cutáneas graves
Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapular, pruriginoso, que puede desaparecer sin interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes pueden presentar prurito sin exantema asociado, y en ocasiones se observa un componente exfoliativo.
La reexposición al medicamento ha provocado la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones suelen responder al tratamiento con antihistamínicos y esteroides locales. A veces se necesitan corticoesteroides sistémicos.
Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con el Imatinib, combinando todas las indicaciones. Se trata frecuentemente de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas y maculopapulares en el antebrazo, el tronco ola cara. Las biopsias de piel han revelado una reacción tóxica al fármaco, con la presencia de un infiltrado celular combinado. Si bien la mayoría de los exantemas son leves y de curso limitado, los casos más graves pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como era de esperarse, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes que con el placebo en el estudio sobre el tratamiento adyuvante de TEGI/GIST.

Hepatotoxicidad
Puede producirse hepatotoxicidad, a veces grave pues se han observado casos durante los ensayos preclínicos y clínicos.
Las anomalías de las pruebas de la función hepática generalmente consistieron en elevaciones leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observaron elevaciones de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. FARRCS
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. Refollado N° 165 ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 161

la bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se ha presentado al cabo de un período de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia
Se han observado concentraciones bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 o 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el Imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. Esta disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. El Imatinib provocó una disminución de RANK-L en los osteoclastos en función de la dosis. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede conducir a una contrarregulación que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH. Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los hallazgos preclínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).
Durante el programa de desarrollo clínico no se midió sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los ensayos. Si bien se planteó inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables al cabo de 24 meses de un ensayo de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables de seguridad en pacientes con LMC recién diagnosticada, mostraron que el 19,1% y el 15,5% de los pacientes tratados con 400 mg presentaron disminuciones de grados 3 o 4 de las concentraciones séricas de fosfato o calcio, respectivamente, frente a porcentajes del 5,1% y del 0,9%, respectivamente, en los pacientes tratados con 800 mg.

Obstrucción, perforación y ulceración gastrointestinales
La ulceración gastrointestinal que, en casos extremos, puede ser una manifestación de irritación local causada por el Imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia y la necrosis tumorales, así como la obstrucción y perforación gastrointestinales, parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido exclusivamente o con mayor frecuencia en pacientes con TEGI/GIST. En el caso de TEGI/GIST metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el contexto de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción o íleo gastrointestinales se observó en la población con TEGI/GIST, posiblemente por la obstrucción tumoral causada por los TEGI/GIST metastásicos, así como en el marco del tratamiento adyuvante por las adherencias de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral
Se considera posible una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Imatinib, aunque algunos casos incluyeron factores de confusión consistentes en medicamentos concomitantes y otros factores de riesgo independientes (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).***

Retraso del crecimiento en niños
Imatinib parece afectar el crecimiento de los niños, especialmente de los niños prepúberes . Es imposible descartar una relación causal entre el retraso del crecimiento en niños y el tratamiento con Imatinib, aunque se dispone solamente de información limitada sobre algunos casos de retraso del crecimiento (Ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).

Reacciones adversas respiratorias graves
Se han observado con Imatinib reacciones respiratorias graves, a veces mortales, que han incluido insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de estos casos existían afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes que podían asociarse con acontecimientos pulmonares graves.

A.N.M.A.T. Refollado N° 161 FOLIO 162 ANMAT MESA DE ENTRADAS
3232

Anormalidades en las pruebas de laboratorio

Hematología: En todos los estudios en LMC se han observado 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, la frecuencia de neutropenias (recuento de neutrófilos < 1,0 x 10^9/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas < 50 x 10^9/l) de grado 3 ó 4, siendo 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 con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia grado 4 (recuento de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 10 x 10^9/l) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC 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 normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En un estudio en pacientes con TEGI/GIST no resecable y/o metastásico maligno se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Bioquímica: Se observó un aumento severo de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con TEGI/GIST se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de los cuales el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con Imatinib de forma espontánea y en publicaciones. En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación y deberá administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue mejoría o recuperación. Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

1200 a 1600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, tumefacción, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. ALBERTO E. CARROS APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T.
Refollado N° 162
FOLIO 163
3232

1800 a 3200 mg (hasta 3200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

6400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, tumefacción facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de transaminasas.

8 a10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN

***AGACEL*®100 mg Comprimidos recubiertos:** envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

***AGACEL*®400 mg Comprimidos recubiertos:** envases con 10, 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 164
A.N.M.A.T.
Refollado N° 163
3232

PROYECTO DE RÓTULO

AGACEL
IMATINIB 100 mg
10 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 100 mg contiene:
Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979
Lote N°: Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: este rótulo vale también para las siguientes presentaciones: Envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84, 96, comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. SALROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS - Folio 165
3232 Refolidado N° 164

PROYECTO DE RÓTULO
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

AGACEL
IMATINIB 100 mg
120 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 100 mg contiene:
Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979
Lote N°: Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este rótulo vale también para la presentación de 180 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. LAMBOS
Apoderado

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MEDICAMENTOS - FOLIO 166 - Rotulado N° 165 - A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO

3232

AGACEL
IMATINIB 400 mg
10 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 400 mg contiene:
Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979
Lote N°: Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este rótulo vale también para las siguientes presentaciones: Envases conteniendo 20, 24, 30, 48, 60, 84 y 96 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. CARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT
FOLIO 167
MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T.
Refolinado N° 166

PROYECTO DE RÓTULO
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

3232

AGACEL
IMATINIB 400 mg
120 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de *AGACEL*® 400 mg contiene:
Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White y Laca alumínica roja c.s.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54979
Lote N°: Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este rótulo vale también para la presentación de 180 comprimidos recubiertos (uso exclusivo hospitalario)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO R. FUERTES
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.