



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 4919

BUENOS AIRES, 15 MAYO 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002381-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DATUR / IMATINIB (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg - 400 mg, aprobada por Certificado N° 57.115.

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 N° 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



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 4919

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DATUR / IMATINIB (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg - 400 mg, aprobada por Certificado N° 57.115 y Disposición N° 2669/13, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 90, para los prospectos y de fojas 91 a 108, para la información para el paciente.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

4919

ARTICULO 2º.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2669/13 la información para el paciente autorizada de fojas 91 a 96, de las aprobadas en el artículo 1º, las que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2669/13 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - 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 N° 57.115 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002381-17-4

DISPOSICIÓN N°

4919



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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 N° 4919 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.115 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DATUR / IMATINIB (COMO MESILATO),
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg - 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2669/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001770-11-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2669/13. (Rótulos y prospectos).-	Prospectos de fs. 34 a 90, corresponde desglosar de fs. 34 a 52. Información para el paciente de fs. 91 a 108, corresponde desglosar de fs. 91 a 96.-

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

Handwritten marks and signatures on the left side of the page.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del
Certificado de Autorización N° 57.115 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
15 MAYO 2017
días....., del mes de.....

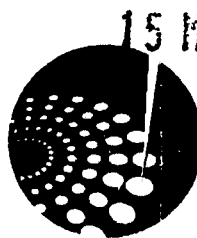
Expediente N° 1-0047-0000-002381-17-4

DISPOSICIÓN N°

4919

Jfs

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



15 MAYO 2017

Laboratorio
Internacional
Argentino SA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

4919

DATUR

IMATINIB 100 mg / 400 mg

Comprimidos recubiertos

(Código ATC: L01XE01)

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1 – QUÉ ES IMATINIB Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Imatinib Datur es un medicamento que contiene un principio activo denominado imatinib. Este medicamento actúa inhibiendo el crecimiento de las células anormales en las enfermedades que se describen a continuación. Éstas incluyen algunos tipos de cáncer.

Imatinib es un tratamiento para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC).** La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en la que ciertas células blancas anormales (llamadas células mieloides) empiezan a crecer sin control.

En pacientes adultos, imatinib se utiliza para tratar la fase más avanzada de la enfermedad (crisis blástica). En niños y adolescentes, imatinib puede ser utilizado en diferentes fases de la enfermedad (fase acelerada, crónica y crisis blástica).

Imatinib también es un tratamiento para adultos para:

- **Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph-positivo).** La leucemia es un cáncer de las células blancas de la sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones. La leucemia linfoblástica aguda es una forma de leucemia en que unas células blancas anormales (llamadas linfoblastos) empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

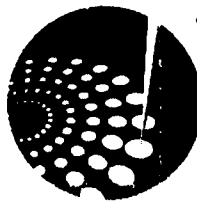
- **Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP).** Éstos son un grupo de enfermedades de la sangre en que algunas células de la sangre empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

- **Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC).** Éstas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** El DFSP es un cáncer del tejido que está debajo de la piel en que algunas células empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

En el resto de este prospecto se utilizarán las abreviaturas cuando se hable de estas enfermedades.

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cicobelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



4919
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa imatinib o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON IMATINIB

Solamente un médico con experiencia en medicamentos para tratar cánceres de células sanguíneas o tumores sólidos le recetará imatinib.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Imatinib Datur

- si es alérgico al imatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si este caso le aplica a usted, **informe a su médico y no tome imatinib.**

Si usted cree que puede ser alérgico pero no está seguro, pida consejo a su médico.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA IMATINIB

Su médico le ha prescrito Imatinib porque sufre una enfermedad grave. Imatinib puede ayudarle a combatir esta enfermedad.

Sin embargo, siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Es importante que lo haga durante el tiempo que se lo indique su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No deje de tomar Imatinib a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento como le ha recetado su médico o piensa que no necesita tomarlo durante más tiempo, contacte con su médico inmediatamente.

Qué cantidad tomar de Imatinib Datur

Uso en adultos

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de imatinib debe tomar.

- Si usted está siendo tratado de LMC:

La dosis inicial normal es de 600 mg, es decir, 6 comprimidos **una vez** al día.

Su médico puede prescribirle una dosis superior o inferior dependiendo de cómo responda al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg (8 comprimidos), debe tomar 4 comprimidos por la mañana y 4 comprimidos por la noche.

- Si está siendo tratado de LLA Ph-positivo:

La dosis inicial es de 600 mg, es decir, 6 comprimidos una vez al día.

- Si está siendo tratado de SMD/SMP:

La dosis inicial es de 400 mg, es decir, 4 comprimidos **una vez** al día.

- Si está siendo tratado de SHE/LEC:

La dosis inicial es de 100 mg, es decir, 1 comprimido **una vez** al día. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 400 mg, es decir, 4 comprimidos **una vez** al día, dependiendo de cómo responda a su tratamiento.

- Si está siendo tratado de DFSP:

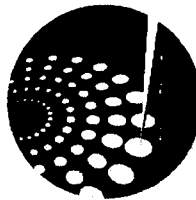
La dosis es de 800 mg al día (8 comprimidos), es decir, 4 comprimidos por la mañana y 4 comprimidos por la noche.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántos comprimidos de Imatinib debe administrar al niño. La cantidad de Imatinib administrada dependerá de la situación del niño, peso corporal y altura.

La dosis total diaria en niños y adolescentes con LMC no debe superar los 800 mg. El tratamiento puede darse al niño una vez al día o, alternativamente, la dosis puede repartirse en dos tomas (la mitad por la mañana y la mitad por la noche).

Laura Andrea Cacabelos
Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 16.358



Cuándo y cómo tomar Imatinib Datur

- **Tome imatinib con alimentos.** Esto ayudará a protegerle de problemas en su estómago al tomar imatinib.

- **Trague los comprimidos con un gran vaso de agua.**

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si no es capaz de tragar los comprimidos, puede disolverlos en un vaso de agua mineral o sin gas o zumo de manzana:

- Utilizar unos 50 ml para cada comprimido de 100 mg.

- Mezclar con una cuchara hasta que los comprimidos se hayan disuelto completamente.

- Una vez que el comprimido se haya disuelto, beber todo el contenido del vaso inmediatamente. Pueden quedar restos de los comprimidos disueltos en el vaso.

Durante cuánto tiempo tomar Imatinib Datur

Continúe tomando imatinib cada día durante el tiempo que su médico le diga.

Si toma más Imatinib Datur del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, hable con su médico **inmediatamente**. Puede requerir atención médica. Lleve el envase del medicamento.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica.

Si olvidó tomar Imatinib Datur

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo si ya casi es el momento de la próxima dosis, sátese la dosis olvidada.

- Después continúe con la pauta normal.

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) o **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

• Rápido aumento de peso. Imatinib puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención grave de líquidos).

• Signos de infección tales como fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras en la boca. Imatinib puede reducir el número de células blancas de la sangre, por lo que puede sufrir infecciones más fácilmente.

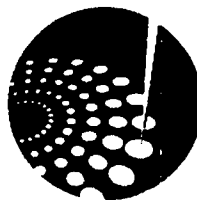
• Sangrado o aparición de moratones de forma inesperada (cuando no ha sufrido ninguna herida).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) o **raros** (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

• Dolor en el pecho, ritmo cardiaco irregular (signos de problemas en el corazón).

• Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).

• Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



- Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).
- Erupción, enrojecimiento de la piel, con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).
- Dolor abdominal intenso, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).
- Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).
- Náuseas, con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).
- Dolor de cabeza intenso, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de conciencia (signos de problemas en el sistema nervioso tales como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).
- Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor en los ojos o trastornos en la visión, sangrado en los ojos.
- Dolor en la cadera o dificultad al caminar.
- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades de audición.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardiaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moratones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-marrón, dolor o debilidad en sus músculos (signos de problemas musculares).
- Dolor en la pelvis algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en sus ovarios o útero).
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardiaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p.ej. niveles elevados de potasio, ácido úrico y calcio y niveles bajos de fósforo en la sangre).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Combinación de una erupción extensa intensa, sensación de malestar, fiebre, niveles elevados de ciertas células sanguíneas blancas o piel u ojos de color amarillo (signos de ictericia) con dificultad para respirar, dolor/molestias de pecho, producción de orina disminuida de forma intensa y sensación de sed, etc. (signos de una reacción alérgica relacionada con el tratamiento).
- Insuficiencia renal crónica.
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Si sufre alguna de las alteraciones anteriores, informe a su médico inmediatamente.

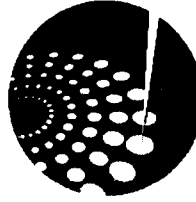
Otros efectos adversos pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

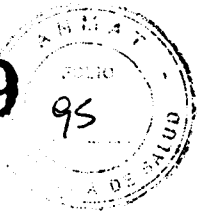
- Dolor de cabeza o sensación de cansancio.
- Náuseas, vómitos, diarrea o indigestión.
- Erupción.
- Calambres musculares o dolor articular, muscular u óseo.
- Inflamaciones tales como tobillos u ojos hinchados.
- Aumento de peso.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **informe a su médico.**

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 16.358



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Anorexia, pérdida de peso o alteración del sentido del gusto.
- Sensación de cansancio o debilidad.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Lagrimeo de los ojos con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o visión borrosa.
- Sangrado de la nariz.
- Dolor o hinchazón en su abdomen, flatulencia, ardor de estómago o estreñimiento.
- Picor.
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Adormecimiento de las manos o los pies.
- Úlceras en la boca.
- Dolor articular con hinchazón.
- Boca seca, sequedad de la piel o sequedad de los ojos.
- Disminución o aumento de la sensibilidad de la piel.
- Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico.**

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Enrojecimiento y/o hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que puede ir acompañado por sensación de hormigueo y dolor abrasante.
- Retraso en el crecimiento de niños y adolescentes.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico.**

Si se observa cualquier otra reacción adversa no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

5 – CÓMO CONSERVAR IMATINIB

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No utilice ningún envase si observa que está dañado o que muestra signos de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

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

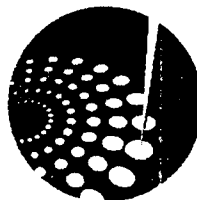
DATUR Comprimidos recubiertos 400 mg: envases con 10, 30, 60, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(*) Uso exclusivo hospitalario.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Carabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



4919

Laboratorio
Internacional
Argentino SA

96

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247
Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Atención especializada para adultos:

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648
Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)
Hospital Fernández: (011)4801-5555
Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

**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° 57.115


Elaborado: LABORATORIO VARIFARMA S.A. Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay
N° 3688., localidad Becar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

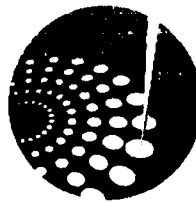
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Directora Técnica: Farmacéutica Paula A. Fernández

Última revisión:


Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 10.358



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Proyecto de Prospecto

DATUR
IMATINIB 100 mg / 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

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

Cada comprimido de 400 mg. contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

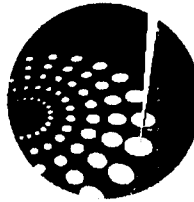
Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES

Imatinib Datur está indicado en el tratamiento de

- pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia (bcr-abl) positivo (Ph +) de diagnóstico reciente para los que el trasplante de médula ósea no se considera como tratamiento de primera línea.
- pacientes pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o en crisis blástica.
- pacientes adultos con LMC Ph + en crisis blástica.
- pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- 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 síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α .

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



No se ha determinado el efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea. Imatinib Datur está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no reseccable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

En pacientes adultos y pediátricos, la efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con DFSP no reseccable y/o metastásico. La experiencia con imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada (ver sección 5.1). No existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los acontecimientos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Efectos farmacodinámicos:

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina quinasa *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo así como en las células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

El compuesto muestra *in vivo* actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR, e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF. En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF 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 y la actividad quinasa del Abl.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de imatinib ha sido evaluada en un rango de dosificación de 25 a 1.000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos se analizaron en el día 1 y en el día 7 o día 28, cuando las concentraciones plasmáticas habían alcanzado el estado estacionario.

Absorción

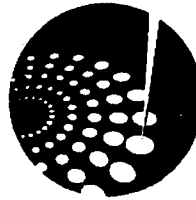
La biodisponibilidad absoluta media para imatinib es del 98%. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las AUC de los niveles plasmáticos de imatinib después de una dosis oral. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en C_{máx} y prolongación de t_{máx} de 1,5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4%) comparado con condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del fármaco.

Distribución

En base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácido-glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

Biotransformación

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto inicial. La AUC plasmática para el metabolito fue de sólo el 16% de la AUC del imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es similar a la del compuesto inicial. 24 de 28

Imatinib junto con su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante (AUC(0-48h)). El resto de radioactividad circulante correspondió a un número de metabolitos menores

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue la principal enzima P450 humana que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofén, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (CI50 50 µM) y fluconazol (CI50 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.

In vitro imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 µmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2-4 µmol/l, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los fármacos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

En base a la recuperación de compuesto(s) después de una dosis oral de imatinib marcado con el C14, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces (68% de la dosis) y orina (13% de la dosis). Imatinib inalterado alcanza el 25% de la dosis (5% orina, 20% heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el $t_{1/2}$ fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en la AUC media con incremento de dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de 25-1.000 mg de imatinib tras la administración oral. No hubo cambio en la cinética de imatinib a dosis repetidas, y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces en estado estacionario cuando se dosifica una vez al día.

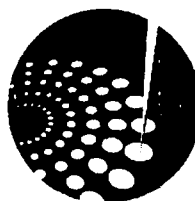
Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

Farmacocinética de la población

En base al análisis farmacocinético de la población en pacientes con LMC, hubo un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes >65 años). No se cree que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso en el aclaramiento de imatinib es tal que para un paciente que pese 50 kg el aclaramiento medio esperado es de 8,5 l/h, mientras que en un paciente que pese 100 kg el aclaramiento aumentará hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de imatinib. 25 de 28

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Arribas Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



Farmacocinética en niños y adolescentes

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños y adolescentes de 260 y 340 mg/m²/día alcanzó una exposición que las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la AUC(0-24) en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m²/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Los pacientes con alteración de la función renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, correspondiendo a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente imatinib. El aclaramiento del fármaco libre de imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para imatinib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aunque los resultados de un análisis farmacocinético muestran que existe una considerable variación interindividual, la exposición media a imatinib no aumentó en pacientes con varios grados de alteración hepática comparado a pacientes con función hepática normal.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos hematológicos malignos y sarcomas malignos, según el caso.

Posología

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos $\geq 30\%$ en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatoesplenomegalia.

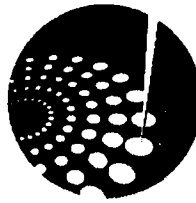
Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos, el tratamiento con imatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha estudiado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en crisis blástica pueden considerarse en ausencia de reacción adversa grave y neutropenia o trombocitopenia graves 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; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores los pacientes deben ser estrechamente controlados tras el aumento de la dosis.

Posología para LMC en pacientes pediátricos

La dosificación en niños y adolescentes debe basarse en la superficie corporal (mg/m²). Se recomienda una dosis de 340 mg/m² al día en niños y adolescentes con LMC en fase crónica y LMC en fase avanzada (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o alternativamente la dosis diaria puede dividirse en dos administraciones – una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica actualmente se basa en un número pequeño de pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2). No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis en niños y adolescentes de 340 mg/m² diarios a 570 mg/m² diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en ausencia de reacción adversa grave y de neutropenia o trombocitopenia graves no relacionados con la leucemia en las siguientes



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



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; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento; o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras el aumento de la dosis.

Posología para LLA Ph+

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Los hematólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad deben supervisar el tratamiento durante todas las fases. 3 de 28

Pauta de tratamiento: En base a los datos existentes, imatinib ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia (ver sección 5.1) para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con imatinib puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a imatinib han mostrado mejores resultados.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con imatinib a 600 mg/día es segura, eficaz y puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad.

Posología para SMD/SMP

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

Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días – 60 meses).

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de Imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento.

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para DFSP

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con DFSP es de 800 mg/día.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento debe ser interrumpido hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

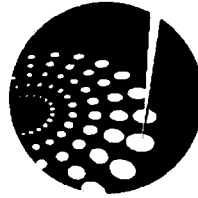
Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 x el límite superior de los valores normales (IULN) o en las transaminasas hepáticas > 5 x IULN, imatinib debe interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a $< 1,5$ x IULN y los niveles de transaminasas a $< 2,5$ x IULN. El tratamiento con imatinib puede entonces continuarse a una dosis diaria reducida. En adultos la dosis debe reducirse de 400 mg a 300 mg o de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños y adolescentes de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

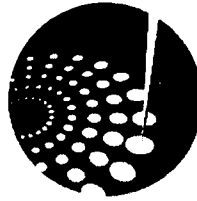
Se recomienda la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia graves tal y como se indica en la siguiente tabla.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Adela Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 16.358



SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Interrumpir Imatinib hasta RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).
SMD/SMP (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Interrumpir Imatinib hasta RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).3. En el caso de recurrencia de RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica fase crónica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Interrumpir Imatinib hasta RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a la dosis previa (es decir, antes de la reacción adversa grave).3. En caso de recurrencia de RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 260 mg/m².
LMC en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	^a RAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a 400 mg.3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg.4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y en crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	^a RAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de



		<p>médula ósea o biopsia).</p> <p>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de Imatinib a 260 mg/m².</p> <p>3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m².</p> <p>4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Imatinib hasta RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, después reanudar el tratamiento con 200 mg/m².</p>
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	<p>1. Interrumpir Imatinib hasta RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$</p> <p>2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a 600 mg.</p> <p>3. En caso de recurrencia de RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.</p>
<p>RAN = Recuento absoluto de neutrófilos ^a se produce después de al menos 1 mes de tratamiento</p>		

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años (ver sección 5.1). La experiencia en niños con LLA Ph+ es limitada y la experiencia en niños y adolescentes con SMD/SMP, DFSP y SHE/LEC es muy limitada.

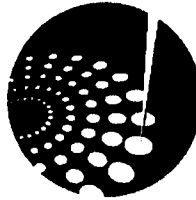
No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con SMD/SMP, DFSP y SHE/LEC en los ensayos clínicos. Los datos publicados actualmente disponibles se resumen en la sección 5.1 pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia hepática: Imatinib es metabolizado principalmente a través del hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis puede reducirse en caso que no sea bien tolerada.

Clasificación de la función hepática:

Alteración hepática	Pruebas de función hepática
Leve	Bilirrubina total: = 1,5 ULN AST: > ULN (puede ser normal o < ULN si la bilirrubina total es > ULN)
Moderada	Bilirrubina total: > 1,5–3,0 ULN AST: ninguna
Grave	Bilirrubina total: > 3–10 ULN

d



491911
Laboratorio
Internacional
Argentino SA

	AST: ninguna
--	--------------

ULN = límite superior de los valores normales
AST = aspartato aminotransferasa

Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con alteración renal o en diálisis deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. Si no se tolera la dosis puede reducirse. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia.

Pacientes de edad avanzada: No se ha estudiado específicamente la farmacocinética de imatinib en personas mayores. En ensayos clínicos en pacientes adultos, que incluyeron más de un 20% de pacientes de 65 años o mayores, no se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación específica de dosis en las personas mayores.

Forma de administración

Para dosis de 400 mg y superiores (ver recomendación posológica anterior) hay disponibles comprimidos de 400 mg (no divisibles).

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Deben administrarse una vez al día dosis de 400 mg o 600 mg, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para pacientes incapaces de tragar los comprimidos recubiertos con película, los comprimidos pueden dispersarse en un vaso de agua mineral o sin gas o de zumo de manzana. El número requerido de comprimidos debe añadirse al volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg, y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y mezclarse con una cuchara. La suspensión debe ser administrada inmediatamente después de la completa disgregación del (de los) comprimido(s).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Cuando se coadministra imatinib con otros medicamentos, existe la posibilidad de interacciones entre medicamentos. Se debe tener precaución cuando se toma imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos, sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p.ej. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos.

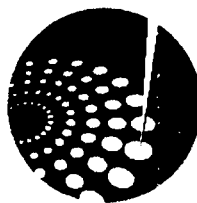
El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deben controlarse estrechamente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MW 16.338



El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático con imatinib, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse cuidadosamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia también conocidos por estar asociados con alteración hepática.

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención intensa 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 consiguiente es altamente recomendable pesar a los pacientes con regularidad. Debe estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario deben tomarse medidas terapéuticas y de apoyo adecuadas. En ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas coherentes con insuficiencia cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

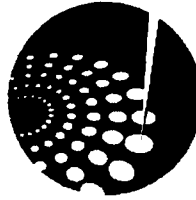
En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células SHE dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células SHE tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado acontecimientos adversos cardíacos con poca frecuencia con imatinib, se debe considerar la evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamientos del gen PDGFR podrían estar asociados con altos niveles de eosinófilos. Por tanto, se debe considerar 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 altos niveles de eosinófilos antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento debe considerarse la realización de un seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) de una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

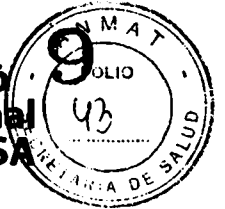
Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (p. ej. tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan para los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que el aumento de la vascularización y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, deben aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



y otras enfermedades. En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con imatinib.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Imatinib Aurovitas Spain. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Imatinib Aurovitas Spain se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando y fueron 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.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada con regularidad en pacientes que estén recibiendo imatinib.

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 glucoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser tratados con precaución. La dosis puede reducirse si no se tolera (ver secciones 4.2 y 5.2).

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar.

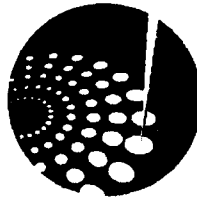
Población pediátrica

Se han recogido 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 y adolescentes. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños y adolescentes que reciben tratamiento con imatinib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cárdenas
Co-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.358



4919
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{máx}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando se administró conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener en cuenta precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Principios activos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del 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 con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina, seguidos de una dosis única de 400 mg de imatinib, dio como resultado una reducción en la $C_{máx}$, y AUC(0- ∞) de al menos el 54% 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 (EIAEDs) como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmático de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con EIAEDs. Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina u otros inductores potentes de CYP3A4 e imatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede ser alterada por imatinib

Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y AUC 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, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). 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.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en vez de derivados cumarínicos como warfarina, debido al riesgo aumentado conocido de hemorragia en combinación con el uso de imatinib (p.ej. hemorragia).

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 inhibitorio sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). Los ajustes de dosis no parecen ser necesarios cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo se recomienda precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico tales como metoprolol. En pacientes tratados con metoprolol deberá considerarse la supervisión clínica.

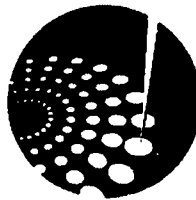
In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K_i de 58,5 micromol/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de 400 mg imatinib y 1.000 mg de paracetamol. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se usen dosis altas de imatinib y paracetamol de forma concomitante.

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 están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, es decir,

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 16.358



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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el riesgo potencial para el feto. No debe utilizarse imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma estudiada en una única paciente, fue de 0,5 para imatinib y 0,9 para el 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 toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición al lactante a dosis bajas de imatinib, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se vio afectada la fertilidad de las ratas machos y hembras. No se han realizado estudios en pacientes tratados con Imatinib y su efecto sobre la fertilidad y la gametogénesis. Los pacientes preocupados sobre su fertilidad durante el tratamiento con Imatinib deberán consultar con su médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos, visión borrosa o somnolencia. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

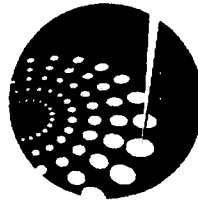
Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener numerosos trastornos que originen confusión que puede hacer difícil la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión, y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fracaso del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fracaso del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fracaso del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento.

Las reacciones adversas fueron similares en todas las indicaciones, con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el ensayo en pacientes con GIST no resecable y/o

d



4919

Laboratorio
Internacional
Argentino SA

46

metastásico, 7 (5%) pacientes experimentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3/4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). Las localizaciones del tumor gastrointestinal pueden haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser graves y en ocasiones mortales. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los ensayos fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de apoyo o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con imatinib, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas adecuadas de apoyo. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida y varios pacientes en crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no hubo hallazgos especiales de seguridad.

Reacciones adversas

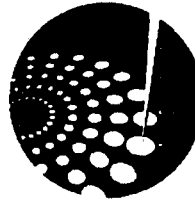
A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado, clasificadas por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

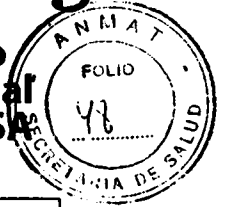
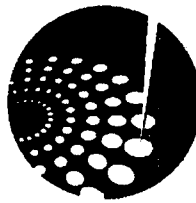
Las reacciones adversas y sus frecuencias que se presentan en la Tabla 1.

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras:</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/ necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*

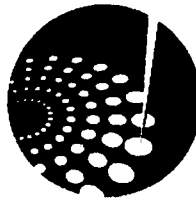
Laboratorio Internacional
Argentina SA
Laura Andrea Cacabelos
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 16.358



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes :</i>	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital,



	hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiledema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardiaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ^{10*} , enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, ileo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción ílica/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	

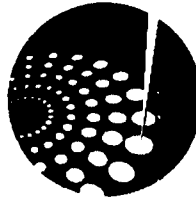


4919

Laboratorio
Internacional
Argentino SA

<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticos
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia cardíaca ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, líquen plano*, necrólisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo ⁹
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiólisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras:</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Laboratorio Internacional
Argentina
Laura Andrea Cucchietti
Co-Directora Técnica
Farmaceutica MN 10.353



<i>Muy frecuentes:</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras:</i>	Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia postcomercialización con imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican 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.

- 1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
- 2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- 3 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- 4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- 5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con 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 GIST.
- 8 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
- 9 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- 10 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

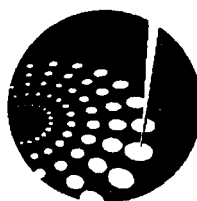
Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, especialmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (ensayo en fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN $< 1,0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento



de plaquetas $<50 \times 10^9/l$) 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 (RAN $<0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$) de grado 4 en el 3,6% y $<1\%$ respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos normalmente fue de 2 a 3 semanas, y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos acontecimientos normalmente pueden ser tratados con bien una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC las toxicidades observadas con más frecuencia fueron citopenias de grado 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstas generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el ensayo en pacientes con GIST no reseccable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, y pueden haber estado relacionadas con hemorragia gastrointestinal o intratumoral en al menos alguno de estos pacientes. 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. Los descensos de los recuentos de los leucocitos y neutrófilos tuvieron lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Bioquímica

Se observó un aumento intenso de las transaminasas ($<5\%$) o de la bilirrubina ($<1\%$) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de la 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 GIST (ensayo B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 o 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 ellos el desenlace fue mortal, incluyendo un paciente tratado con una alta dosis de paracetamol.

SOBREDOSIFICACIÓN

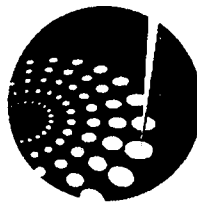
Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en la bibliografía. En caso de sobredosis el paciente debe estar en observación y se le debe administrar el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue «mejora» o «recuperado». Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

- 1.200 a 1.600 mg (duración variable entre 1 y 10 días): Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.
- 1.800 a 3.200 mg (hasta 3.200 mg diarios durante 6 días): Debilidad, mialgia, aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de la bilirrubina, dolor gastrointestinal.
- 6.400 mg (dosis única): Un caso notificado en la literatura de un paciente que presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas.
- 8 a 10 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.



491
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

32

En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a observación y recibir el tratamiento de apoyo 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, a temperatura no mayor a 30°C. Preservar de la humedad

PRESENTACIÓN

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

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

(*) Uso exclusivo hospitalario.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.115

Elaborado: LABORATORIO VARIFARMA S.A. Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay N° 3688., localidad Becar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Directora Técnica: Farmacéutica Paula A. Fernández

Última revisión:

Laboratorio Internacional
Argentino S.A.
Laura Andrea Cacabelos
Cd-Directora Técnica
Farmacéutica MN 16.353