

DISPOSICIÓN N° 11826



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000137-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C. en representación de CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11826

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 11826



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C. en representación de CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IMATINIB IMA y nombre/s genérico/s IMATINIB , con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 04/12/2015 15:53:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 04/12/2015 15:53:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 24/08/2016 16:06:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 24/08/2016 16:06:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 24/08/2016 16:06:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 24/08/2016 16:06:34 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 11826



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000137-14-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

IMATINIB IMA

IMATINIB 100mg

IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

VÍA ORAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato 119,5mg y 478mg (eq. a 100 mg y 400 mg respectivamente)

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, croscovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, rojo óxido de hierro, macrogol 6000

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INFORMACIONES AL PACIENTE

1. ¿PARA QUÉ ES INDICADO ESTE MEDICAMENTO?

El mesilato de Imatinib es un medicamento para tratamiento de cáncer y contiene la sustancia activa imatinib. Es un tratamiento para adultos y niños.

El mesilato de imatinib es indicado para:

- pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) recién diagnosticada y sin tratamiento anterior.
- tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) recientemente diagnosticada, cromosoma Philadelphia positivo, así como para el tratamiento de pacientes con LMC cromosoma Philadelphia positivo en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica después de falla o intolerancia a la terapia con alfa-interferona. LMC es un tipo de cáncer de las células de la sangre, en la cual el cuerpo produce un número elevado de células blancas anormales en la sangre (llamadas "células mieloides").
- tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica aguda (LLA Ph+) recientemente diagnosticada, cromosoma Philadelphia positivo integrados con quimioterapia. Leucemia es un tipo de cáncer de las células blancas de la sangre. En general, estas células blancas ayudan al cuerpo a combatir infecciones. LLA es un tipo de cáncer de la sangre, en la cual el cuerpo produce un número elevado de células blancas anormales en la sangre (llamadas "linfoblastos")
- tratamiento de pacientes adultos con Tumores Estraomales Gastrointestinales (GIST), no resecables y/o metastásicos.
- tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de resección de GIST primario. GIST es un cáncer de estómago e intestino. El surge del crecimiento descontrolado de las células del tejido de soporte de estos órganos.

2. ¿CÓMO FUNCIONA ESTE MEDICAMENTO?

El mesilato de imatinib interrumpe la producción de células anormales en las enfermedades citadas anteriormente.

Si usted tiene dudas sobre cómo funciona el mesilato de imatinib o por qué este medicamento fue prescrito para usted, pregunte al médico.

Monitoreo durante su tratamiento con imatinibmesilato

Su médico supervisará regularmente sus condiciones, para verificar si el imatinibmesilato está teniendo el efecto deseado. Usted también hará exámenes de sangre regulares, para ver cómo el imatinibmesilato es tolerado (por ejemplo células sanguíneas, función hepática y función tiroidea).

Su peso será medido regularmente mientras usted esté tomando imatinibmesilato.

3. ¿CUÁNDO NO DEBO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicaciones

El imatinibmesilato es contraindicado en pacientes con alergia al imatinib o a cualquier de los ingredientes del producto. Si éste es su caso, converse con su médico antes de tomar imatinibmesilato.

Si usted sospecha que puede ser alérgico, converse con su médico.

4. ¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

El imatinibmesilato solamente será prescrito a usted por el médico con experiencia en el uso de teraplas anticáncer.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, porque ellas pueden ser diferentes de las informaciones contenidas en estos prospectos.

Advertencias y Precauciones

Tome especial cuidado con el imatinibmesilato.

Antes de tomar imatinibmesilato, avise a su médico:

Si tiene o si ya tuvo problemas de hígado, riñón o corazón.

Si usted está embarazada o sospecha de embarazo, o si usted está amamantando (vea "Embarazo y amamantamiento").

Si usted está tomando levotiroxina debido a la retirada de su tiroides.

Si usted está recibiendo tratamiento con otros medicamentos, en particular aquellos listados en la sección "Interacciones Medicamentosas".

Informe inmediatamente a su médico, si usted siente alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con imatinibmesilato:

Ganancia rápida de peso, hinchazón de las extremidades (pantorrillas, tobillos), hinchazón generalizada tal como hinchazón de la cara (señales de retención de agua).

debilidad, hemorragia espontánea o hematomas, infecciones frecuentes con señales como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (señales de bajo nivel de células sanguíneas).

Dolor abdominal intenso, vómitos con sangre, presencia de sangre en las heces o heces negras (señales de disturbio gastrointestinal).

Náusea, falta de aire, latidos cardíacos irregulares, turbidez de la orina, cansancio y/o incomodidad en las articulaciones asociado a valores anormales de laboratorio (tales como niveles elevados de potasio, ácido úrico y fósforo, y niveles bajos de calcio en la sangre).

Ancianos (65 años o más)

El imatinibmesilato puede ser usado por personas mayores de 65 años, en la misma dosificación usada para adultos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

El imatinibmesilato es indicado para niños y adolescentes con LMC. No hay experiencia con el uso de imatinibmesilato en niños menores de 2 años de edad.

Algunos niños y adolescentes que toman imatinibmesilato, pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico supervisará el crecimiento durante las visitas regulares.

Embarazo y amamantamiento

El imatinibmesilato no es recomendado durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario, porque puede perjudicar a su bebé. Si usted está embarazada o cree que puede estar embarazada, informe a su médico. Su médico discutirá con usted los riesgos potenciales de tomar imatinibmesilato durante el embarazo. Usted no debe usar imatinibmesilato si está amamantando. Informe a su médico si usted está amamantando.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

Mujeres con potencial para embarazar

Mujeres con potencial para embarazar deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con imatinibmesilato.

Efectos sobre la habilidad de dirigir vehículos y/o utilizar máquinas

Si usted siente mareos o somnolencia, o si usted presenta visión nublada durante el tratamiento con imatinibmesilato, no debe dirigir vehículos y/u operar máquinas hasta que vuelva a sentirse mejor.

Interacciones Medicamentosas

El imatinibmesilato puede interferir con otros medicamentos.

Antes de tomar imatinibmesilato, informe a su médico o farmacéutico, en caso usted esté tomando o haya tomado recientemente cualquier otro medicamento, inclusive aquellos que no han sido prescritos por él.

Esto incluye lo siguiente:

algunos medicamentos para tratamiento de infecciones, tales como: cetoconazol, itraconazol, eritromicina o claritromicina.

algunos medicamentos para tratamiento de epilepsia, tales como: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina o primidona.

algunos medicamentos para tratamiento de colesterol alto, tales como: sinvastatina.

algunos medicamentos para tratamiento de trastornos mentales, tales como: benzodiazepínicos o pimozida.

algunos medicamentos para tratamiento de presión sanguínea alta o trastornos del corazón, tales como: bloqueadores de canales de calcio o metoprolol.

rifampicina, un medicamento para tratamiento de la tuberculosis.

Hierva de São João – un producto fitoterapéutico utilizado para tratamiento de depresión y otras condiciones (también conocida como *Hypericum perforatum*).

dexametasona – un medicamento antiinflamatorio.

ciclosporina – un medicamento inmunosupresor.

varfarina – utilizada en el tratamiento de trastornos en la coagulación sanguínea (tales como coágulos sanguíneos o trombosis).

Estos medicamentos deben ser evitados durante el tratamiento con imatinibmesilato.

Si usted se encuentra tomando algunos de estos medicamentos, su médico podrá prescribir un medicamento alternativo.

Usted también debe informar a su médico si usted ya está tomando imatinibmesilato y si le fue prescrito algún nuevo medicamento que usted no haya tomado anteriormente durante su tratamiento con imatinibmesilato.

Informe a su médico o cirujano-dentista si está haciendo uso de algún otro medicamento.

No use medicamento sin el conocimiento de su médico. Puede ser peligroso para su salud.

5. ¿DÓNDE, CÓMO Y POR CUÁNTO TIEMPO PUEDO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Usted debe guardar el imatinibmesilato 100 mg a la temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C) y protegido de la humedad y el imatinibmesilato 400 mg a la temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C). Mantener los comprimidos en el embalaje original y en lugar seguro.

Número de lote y fechas de fabricación y validez: vea el embalaje.

No use el medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su embalaje original.

Aspecto Físico

Comprimido de 100 mg: Comprimido recubierto, biconvexo, de coloración amarillo oscuro anaranjado acastañado, exento de manchas y defectos.

Comprimido de 400 mg: Comprimido recubierto oblongo, biconvexo, de coloración amarilla oscura a naranja acastañado, exento de manchas y defectos.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. Cuando se encuentre dentro del plazo de validez y observa algún cambio en el aspecto, consulte al farmacéutico para saber si podrá utilizarlo.

Todo medicamento deberá mantenerse fuera del alcance de los niños.

6. ¿CÓMO DEBO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

Cómo usar: Adultos: Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de imatinibmesilato debe tomar.

- Si usted está siendo tratado para LMC: dependiendo de su condición, la dosis inicial habitual será: 400 mg para ser tomado en un único comprimido de 400 mg una vez al día, Ó 600 mg para ser tomado como un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg una vez al día.

Su médico puede prescribir una dosis mayor o menor dependiendo de cómo usted responda al tratamiento. Si su dosis diaria es 800 mg, debe tomar un comprimido de 400 mg en la mañana y un segundo comprimido de 400 mg en la noche.

- Si usted está siendo tratado para TEG1: la dosis inicial es 400 mg, para ser tomado como un único comprimido de 400 mg una vez al día.

Su médico puede prescribir una dosis mayor o menor dependiendo de cómo usted responde al tratamiento. Si su dosis diaria es 800 mg, usted debe tomar un comprimido de 400 mg en la mañana y un segundo comprimido de 400 mg en la noche.

- Si usted está siendo tratado para LLA Ph+: la dosis inicial es 600 mg para ser tomado como un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg una vez al día.

Niños

El médico informará cuántos comprimidos de imatinibmesilato deberá dar a su hijo. La cantidad de imatinibmesilato dependerá de la condición del niño así como de su peso y altura.

La dosis diaria total en niños no debe exceder 600 mg para ser tomada como un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg.

El tratamiento puede ser dado a su hijo, tanto en una única dosis diaria o alternativamente la dosis diaria puede ser dividida en dos administraciones (una por la mañana y otra de noche).

Cuándo y cómo tomar imatinibmesilato

Tome mesilato de imatinib con un alimento para ayudar a proteger su estómago, con un vaso grande de agua.

Cuando usted tenga dificultad para deglutir los comprimidos recubiertos enteros, podrá disolverlos en un vaso de agua o jugo de manzana.

- Coloque el número de comprimidos necesarios en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 mL para un comprimido de 100 mg, y 200 mL para un comprimido de 400 mg).

- Mezcle con la ayuda de una cuchara para la disolución completa del comprimido.

- Beber inmediatamente el contenido del vaso. Pueden quedar restos del comprimido desintegrado en el fondo del vaso.

Por cuánto tiempo tomar imatinibmesilato

Tome imatinibmesilato diariamente hasta que su médico le solicite que usted deje de hacerlo. Cerciórese de tomar imatinibmesilato por el tiempo que fue prescrito.

Pacientes ancianos: ninguna recomendación relativa a la dosis es necesaria para pacientes ancianos.

Siga la orientación de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento. No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

7. ¿QUÉ DEBO HACER CUANDO ME OLVIDE DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Si se olvida de tomar una dosis u ocurre vómito, no compense la dosis. En vez de eso, espere el horario de la próxima dosis.

En caso de dudas, busque orientación del farmacéutico o de su médico o cirujano dentista.

8. REACCIONES ADVERSAS QUE PUEDE CAUSAR EL MEDICAMENTO

Como todos los medicamentos, imatinibmesilato puede causar la aparición de reacciones adversas, aunque no todas las personas las presenten. Estas reacciones generalmente son de gravedad leve a moderada.

No se asuste con la lista de posibles reacciones adversas. Es posible que usted no presente ninguna de ellas.

Reacciones adversas ocurren con cierta frecuencia y son definidas como:

Reacciones adversas muy comunes pueden afectar más de 10 en cada 100 pacientes

Reacciones adversas comunes pueden afectar entre 1 y 10 en cada 100 pacientes

Reacciones adversas no comunes pueden afectar entre 1 y 10 en cada 1.000 pacientes

Reacciones adversas raras pueden afectar entre 1 y 10 en cada 10.000 pacientes

Reacciones adversas muy raras pueden afectar menos de 1 en cada 10.000 pacientes

Algunas reacciones pueden ser serias.

Si alguna de las reacciones listadas abajo le afecta, informe a su médico inmediatamente.

Muy comunes a comunes:

Rápido aumento de peso, hinchazón de las extremidades (pantorrillas, tobillos), hinchazón generalizada como hinchazón en el rostro (señales de retención de líquido).

Debilidad, sangrado o moretones de forma inesperada, infecciones frecuentes con señales como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, úlceras en la boca (señales de bajo nivel de células sanguíneas).

No comunes a muy raras:

Palidez, cansancio, falta de aire, orina oscura (señales de destrucción de células sanguíneas rojas). Deficiencia de la visión nublada, sangrado en el ojo.

Opresión o dolor en el pecho, fiebre, cansancio, ritmo cardíaco irregular (señales de problemas cardíacos, tales como ataque cardíaco, angina).

Náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre (señales de enfermedad inflamatoria del intestino).

Rash grave (erupción cutánea), enrojecimiento en la piel, ampollado de los labios, ojos, piel o boca, descamación de la piel, fiebre, manchas rojas o moradas en la piel, prurito, quemadura, erupción postular (señales de disturbios de la piel).

Dolor y dificultad para andar.

Inflamación de la piel causada por una infección (señal de celulitis).

Dolor de cabeza intensa, debilidad o parálisis de miembros o del rostro, dificultad para hablar, pérdida repentina de la conciencia (señales de disturbios del sistema nervioso tales como sangrado o hinchazón intracraneal/ cerebro).

Convulsiones.

Vértigos, mareos o desmayo (pueden ser señales de presión arterial baja).

Dedos de los pies o manos adormecidos o fríos (señales del síndrome de Raynaud).

Dolor abdominal intenso, vómito con sangre, sangre en las heces o heces oscuras; hinchazón en el abdomen/líquido dentro del abdomen, constipación, dolor de estómago (señales de disturbios gastrointestinales).

Náusea, pérdida de apetito, orina oscura o piel amarillenta o de los ojos (señales de problemas en el hígado).

Sed, pérdida de peso y disminución grave de la cantidad de orina, sed (señales de baja ingestión de líquidos/fluidos).

Sangre en la orina.

Hinchazón y dolor en alguna parte del cuerpo (señales de coágulos en los vasos sanguíneos).

Tos, dificultad o respiración dolorosa, chillido, dolor en el pecho al respirar (señales de infecciones/disturbios pulmonares).

Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (señales de cambios en el nivel de potasio en la sangre).

Espasmo muscular, fiebre, orina rojo-marronoso, disturbios renales, dolor o debilidad en los músculos (señales de disturbios musculares).

Dolor pélvico a veces acompañado por náuseas y vómito, sangrado vaginal inesperado, (señales de disturbio ginecológico).

Reacción alérgica grave que puede resultar en dificultad en respirar y mareos.

Náuseas, respiración corta, batimiento cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o incomodidad

en las articulaciones asociadas con valores de laboratorio anormales (niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo y bajos niveles de calcio en la sangre).
Fuerte dolor de cabeza, mareos, visión borrosa (señales de aumento de presión dentro del cráneo).
Otras posibles reacciones adversas están listadas en la tabla abajo.
Si alguna de las reacciones relacionadas abajo le afecta, informe a su médico inmediatamente.

<p>Dolor de cabeza, náusea, diarrea, vómito, indigestión, dolor abdominal, prurito/ enrojecimiento/erupción cutánea con sensación de quemadura, calambres musculares, dolores musculares, dolor en los huesos, dolor en las articulaciones, hinchazón de las párpabras o alrededor de los ojos, fatiga, aumento del peso.</p>	<p>Reacciones adversas muy comunes</p>
<p>Dificultad para dormir, mareo, hormigueo, dolor o adormecimiento de las manos, pies, piernas o alrededor de la cadera, alteraciones en el paladar, disminución de la sensibilidad de la piel, ojo con secreción y prurito, enrojecimiento e hinchazón de los ojos (conjuntivitis), aumento de la producción de lágrimas, ojo seco, rubores, sangrados nasales, boca seca, hinchazón abdominal, flatulencia, constipación, acidez, náusea y dolor estomacal (señal de gastritis), resultados anormales en exámenes de laboratorio de función hepática, piel seca, prurito, afinamiento o caída no común de cabello, sudores nocturnos, aumento de la sensibilidad de la piel al sol (señal de foto sensibilidad), hinchazón de las articulaciones, escalofríos, pérdida de peso, disminución del apetito, ulceración en la boca, debilidad, fiebre.</p>	<p>Reacciones adversas comunes</p>
<p>Enrojecimiento y/o hinchazón en las palmas de las manos y en las suelas de los pies, que pueden ser acompañados de hormigueo y quemadura (también conocido como síndrome mano-pie), infección de las vías respiratorias superiores provocado a tos, nariz con prurito o entupido, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, dolor de cabeza, presión facial o estornudos, dolor de cabeza grave, muchas veces acompañadas por náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (señales de jaqueca), síntomas de gripe, infección del trato urinario, hinchazón/aumento de los ganglios linfáticos, dolor e hinchazón en las articulaciones, depresión, ansiedad, somnolencia, temblores, disturbios de memoria, un impulso para mover una parte del cuerpo (generalmente la pierna) para aliviar las sensaciones de incomodidad, irritación de los ojos, dolor en los ojos o enrojecimiento, hinchazón/picazón de los párpados, sensación de vértigo/mareo, dificultad de audición, ruidos (toque) en los oídos, aumento del ritmo cardíaco, hipertensión arterial, extremidades frías, eructos, inflamación de los labios, dificultad para ingerir, aumento del sudor, decoloración de la piel, uñas quebradas, rompimiento de las uñas, inflamación de los folículos pilosos, áreas de piel espesa y con enrojecimiento alrededor de los codos y rodillas, oscurecimiento de la piel, la ampliación del pecho en hombres y mujeres, edema testicular, disturbios de erección, períodos menstruales intensos o irregulares, disfunción sexual, disminución del deseo sexual, dolor en las mamas, dolor en el pecho, malestar general, infección viral como herpes labial, infección del trato respiratorio superior, que involucra los pases de aire de la nariz (sinusitis), dolor en la garganta, dedos adormecidos o fríos (señales de síndrome de Raynaud), dolores en la espalda provenientes de la enfermedad renal, aumento urinario, aumento de apetito, úlcera en el estómago, rigidez articular y muscular, pruebas de resultados de laboratorio anormales.</p>	<p>Reacciones adversas raras</p>
<p>Crecimiento lento en niños y adolescentes, confusión, decoloración de las uñas.</p>	<p>Reacciones adversas raras</p>

Si usted percibe cualquiera de las reacciones adversas no mencionadas en ese prospecto, informe al médico o farmacéutico.

Atención: este producto es un medicamento que posee nueva indicación terapéutica en el país y

aunque las pesquisas hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aun indicado y utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles o desconocidos. En ese caso, informe a su médico.

9. ¿QUÉ HACER SI ALGUIEN USA UNA CANTIDAD MAYOR QUE LA INDICADA DE ESTE MEDICAMENTO?

Si usted tomó accidentalmente más imatinibmesilato que lo recomendado, busque inmediatamente a su médico. Un acompañamiento médico puede ser necesario. En caso de uso de gran cantidad de este medicamento, busque rápidamente socorro médico y lleve el embalaje o prospecto del medicamento, si es posible.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado N°-----

Importado y comercializado por:

Laboratorios IMAS.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandro Fernandes-MN. 12.674

Elaborado en:

CRISTÁLIA-Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 -Itapira- SP

CNPJN.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo-CRF-SPN.º 10.446



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERNANDES Alejandra Isabel
DU 22518643
Directora Técnica
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



SORSANA Daniel Oscar
DU 11491572
APODERADO
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

Página 20 de 50

PROYECTO DE PROSPECTO

IMATINIB IMA

IMATINIB 100 mg

IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

VÍA ORAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib mesilato 119,5 mg y 478 mg (eq. a 100 mg y 400 mg respectivamente)

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, rojo óxido de hierro, macrogol 6000

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

El imatinib se encuentra indicado para: pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica; pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón α ; pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada con enfermedad recidivada luego del 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 adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria; pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma filadelfia positivo (LLA Ph+) integrada con quimioterapia; pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/ síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido; pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR a negativa desconocida; pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico; pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o kit (CD117) positivo no resecable; pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico; inhibidor de la proteína tirosina quinasa (código ATC: L01XE01).

Mecanismo de acción

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora de la proteína tirosina-quinasa que inhibe fuertemente la actividad de la tirosina quinasa (TK) Bcr-Abl, así como en diversos receptores TKs: Kit, el receptor del factor de célula madre (SCF), codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio de discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonia (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). El imatinib también puede inhibir eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Farmacodinámica

El imatinib inhibe fuertemente el dominio de la proteína Bcr-Abl (Bcr-Abl) de la proteína

tirosina quinasa, sea *in vitro*, en nivel celular o *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce a apoptosis en linajes celulares Bcr-Abl positivos, así como, en células leucémicas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia (Ph) positivo y leucemia linfoblástica aguda (LLA). En ensayos de transformación de colonias celulares utilizando muestras *ex vivo* de sangre periférica y médula ósea, el imatinib induce a la inhibición selectiva de colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC.

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

Adicionalmente, el imatinib es un inhibidor potente de los receptores de la tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor estimulante de las células germinativas pluripotentes (SCF) c-Kit e inhibe los eventos celulares mediados por los PDGF y SCF. *In vitro*, el imatinib inhibe la proliferación e induce a la apoptosis de las células tumorales del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación de activación del c-Kit. El imatinib inhibe la señalización y la proliferación de células guiadas por el PDGFR desregulado, Kit y por la actividad de la Abl quinasa.

Farmacocinética

La farmacocinética del imatinib mesilato fue evaluada a lo largo de un intervalo posológico de 25 a 1000 mg. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos fueron analizados en el día 1 y en el día 7 ó 28, cuando las concentraciones plasmáticas alcanzaron el estado de equilibrio.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media para el imatinib es del 98%. El coeficiente de variación para el AUC (área bajo la curva) plasmática del imatinib está en el intervalo de 40-60% después una dosis oral. Cuando es administrado con una comida rica en grasas, la tasa de absorción del imatinib fue mínimamente reducida (reducción de 11% en la C_{máx} y extensión del t_{máx} en 1,5 h) con una pequeña reducción en la AUC (7,4%) cuando fue comparada con las condiciones de ayuno.

Distribución

En concentraciones de imatinib clínicamente relevantes, la unión a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente 95% con base en experimentos *in vitro*, principalmente a la albumina y alfa-glicoproteína ácida, con una baja unión a las lipoproteínas.

Metabolismo

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina (CGP71588), el cual presenta *in vitro* una potencia similar al del compuesto original. El AUC (área bajo la curva) plasmática para este metabolito fue de solamente 16% del AUC del imatinib. La unión de la proteína plasmática del metabolito N-desmetilado es similar al del compuesto original.

Eliminación

Con base en la recuperación del compuesto(s) después una dosis oral de imatinib marcado con ¹⁴C, aproximadamente 81% de la dosis fue eliminada por las heces (68% de la dosis) y por la orina (13% de la dosis), en el período de 7 días. El imatinib inalterado respondió por el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces), siendo el resto metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Después de la administración oral en voluntarios sanos, el t_{1/2} fue de aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis diaria es adecuada. El aumento medio en el AUC (área bajo la curva) con o aumento de la dosis fue lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de 25-1000 mg de imatinib, después de la administración oral. No hubo alteración de la cinética del imatinib con la administración repetida y la acumulación fue de 1,5-2,5 veces, en el estado de equilibrio, cuando fue administrado una vez al día.

Farmacocinética en poblaciones

Con base en el análisis de la farmacocinética en poblaciones, hubo un pequeño efecto de la edad sobre el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes con edad > 65 años). Es improbable que este cambio sea clínicamente significativo. El efecto del peso corporal en la depuración del imatinib es tal, que, para un paciente pesando 50 kg, se espera que la depuración media sea de 8,5 L/h, mientras que para un paciente pesando 100 kg la depuración aumentará para 11,8 L/h. Estas alteraciones no son consideradas suficientes para justificar un ajuste de la dosis con base en el peso corporal.

No hay diferencias entre hombres y mujeres con relación a la cinética de imatinib. El análisis farmacocinético de la población de pacientes del estudio de fase III (LMC recientemente diagnosticada) demostró que el efecto de covariancia y medicación concomitante es pequeño y no justifican el ajuste de dosis.

Farmacocinética en niños

Como en pacientes adultos, el imatinib fue rápidamente absorbido después de la administración oral en pacientes pediátricos, tanto en los estudios de fase I, como en fase II. Dosis de 260 y 340 mg/m² en niños alcanzaron la misma exposición, respectivamente, a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos. La comparación de AUC₍₀₋₂₄₎ en el día 8 y en el día 1 en el nivel de dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación del medicamento de 1,7 veces después de las repeticiones de las dosis únicas diarias.

Insuficiencia funcional orgánica

El imatinib y sus metabolitos no son excretados a través de los riñones en una extensión significativa. Pacientes con insuficiencia renal leve y moderada parecen presentar una exposición plasmática mayor que en pacientes con función renal normal. El aumento es aproximadamente de 1,5 a 2,0 veces, correspondiente a una elevación de 1,5 veces de la glicoproteína alfa-ácida plasmática, a la cual, el imatinib se une fuertemente. El *clearance* (depuración) del imatinib es probablemente similar entre pacientes con insuficiencia renal y aquellos con función renal normal, una vez que la excreción renal representa la menor vía de eliminación del imatinib (vea "Posología", "Advertencias" y "Farmacodinámica").

Aunque los resultados del análisis farmacocinético hayan mostrado que existen variaciones considerables entre sujetos, la exposición media al imatinib no aumentó en pacientes con grados variados de insuficiencia hepática comparados a los pacientes con función hepática normal (vea "Posología", "Advertencias", "Reacciones adversas", "Farmacocinética", "Farmacodinámica").

Datos de seguridad no-clínicos

El imatinib fue evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Los órganos diana asociados a la acción farmacológica del imatinib incluyen la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfoides, las gónadas y el trato gastrointestinal. Otros órganos diana incluyen el hígado y los riñones. El imatinib fue embriotóxico y teratogénico en ratas.

La fertilidad no fue afectada en el estudio de fertilidad pre-clínico y de desarrollo embrionario inicial, aunque testículos menores y peso del epidídimo, así como, una reducción del número de espermatozoides móviles fueron observados en ratas machos tratadas con dosis elevadas. En el estudio pre-clínico y pre post-natal en ratas, la fertilidad de sus descendientes de primera generación también no fue afectada por el imatinib meslato.

Ningún órgano diana nuevo fue identificado en el desarrollo del estudio de toxicidad en ratas jóvenes (día 10 al 70 post-parto). En el estudio de toxicidad juvenil, efectos transitorios en el crecimiento y atraso en la abertura vaginal y separación prepucial fueron observados en aproximadamente 0,3 a 2 veces en la exposición pediátrica media en la mayor dosis recomendada de 340 mg/m². También se observó la mortalidad de animales jóvenes (más o menos en la fase de desmame) en aproximadamente 2 veces en la exposición pediátrica media con la mayor dosis recomendada de 340 mg/m².

Los resultados encontrados en un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas que recibían 15, 30 y 60 mg/kg/día de imatinib, demostraron una reducción estadísticamente significativa en la longevidad de los machos que recibían 60 mg/kg/día y de hembras que recibían dosis mayores que 30 mg/kg/día. Exámenes histológicos de los descendientes revelaron cardiomiopatía (en ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de glándula prepucial como causas principales de las muertes o razones para el sacrificio del animal. Los órganos diana con lesiones neoplásicas fueron: riñones, vejiga urinaria, uretra, glándulas prepucial y clitoral, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas adrenales y estómago no-glandular. Los niveles de efectos no observados para los diversos órganos diana con lesiones neoplásicas fueron 30 mg/kg/día para los riñones, vejiga urinaria, uretra, intestino delgado, glándulas paratiroides, glándulas adrenales y estómago no-glandular y 15 mg/kg/día para las glándulas prepucial y clitoral.

El papiloma/carcinoma de la glándula prepucial/clitoral fue reportado con 30 y 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 a 4 ó 0,3 a 2,4 veces la exposición humana diaria (basado en el AUC) después de una dosis de 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente y 0,4 a 3,0 veces la exposición diaria en niños (basado en el AUC) a 340 mg/m². El adenoma/carcinoma, papiloma de vejiga urinaria y uretra, adenocarcinomas del intestino delgado, adenomas de las glándulas paratiroides, tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y papilomas/carcinomas del estómago no glandular fueron observados a una dosis de 60 mg/kg/día. La relevancia de estos hallazgos en los estudios de carcinogenicidad en ratas para humanos no

es conocida. Un análisis de los datos de seguridad de estudios clínicos y relatos espontáneos de eventos adversos no proporciona evidencias de aumento en la incidencia general de malignidades en pacientes tratados con imatinib mesilato comparado con la incidencia en la población en general. Las lesiones no neoplásicas y no identificadas en la fase inicial de los estudios pre-clínicos fueron en el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endócrinos y dientes. Las alteraciones más importantes incluyeron hipertrofia y dilatación cardíaca, desarrollando síntomas de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

CONTRAINDICACIONES

El uso en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes es contraindicado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando se administra el imatinib mesilato concomitantemente con otros medicamentos, se produce un potencial de interacciones medicamentosas. Tome cuidado al utilizar imatinib mesilato con rifampicina u otros inductores potentes de CYP3A4, cetoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4, sustratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos de CYP2C9 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (vea "Interacciones medicamentosas").

Hipotiroidismo

Casos clínicos de hipotiroidismo fueron relatados en pacientes sometidos a la tiroidectomía y que están recibiendo reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento con imatinib mesilato. Los niveles de Hormona Estimulante de la Tiroides (HET) deben ser controlados en estos pacientes.

Hepatotoxicidad

En pacientes con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave) se recomienda un cuidadoso control del recuento sanguíneo periférico y de las enzimas hepáticas (vea "Posología", "Reacciones adversas", "Farmacodinámica" y "Farmacocinética").

Cuando el imatinib mesilato es combinado con esquemas de quimioterapia de alta dosis, se ha observado toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de transaminasa e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, relatos fuera de lo común de insuficiencia hepática aguda también fueron observados. El control de la función hepática es recomendado en circunstancias que el imatinib mesilato es combinado con esquemas de quimioterapia también conocido por asociarse con disfunción hepática (vea "Reacciones adversas a medicamentos").

Retención de líquidos

Fueron relatadas eventos de retención hídrica grave (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes con leucemia mieloide crónica recién-diagnosticada que tomaron imatinib mesilato. Por lo tanto, se recomienda el control regular del peso corporal de los pacientes. Un aumento rápido e inesperado de peso debe ser cuidadosamente investigado y si es necesario, tomar los cuidados de soporte y medidas terapéuticas apropiadas. En estudios clínicos, hubo un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con historia previa de enfermedad cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca o insuficiencia renal

Pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia renal deben ser cuidadosamente controlados y cualquier paciente con señales o síntomas coherentes de insuficiencia cardíaca o renal debe ser evaluado y tratado.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio clínico de Fase III en pacientes con GIST metastásico o inoperable, 211 pacientes (12,9%) relataron hemorragia de Grado 3/4 en cualquier lugar. En el estudio clínico de Fase II en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico (estudio B2222), fue relatada hemorragia gastrointestinal en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en el local del tumor en cuatro pacientes (2,7%). Las hemorragias tumorales fueron intraabdominales o intrahepáticas, dependiendo de la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal de tumores puede haber contribuido en aquellos relatos de sangrado gastrointestinal en esta población de pacientes (vea "Reacciones adversas"). ⁵⁰ los pacientes deben ser monitorizados para síntomas

gastrointestinales en el inicio de la terapia (vea "Reacciones adversas").

Síndrome de la lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) fueron relatados en pacientes tratados con imatinib mesilato. Debido a la posible ocurrencia de SLT, corrección de deshidratación clínicamente significativa y tratamiento de altos niveles de ácido úrico son recomendados antes de iniciar el tratamiento con imatinib mesilato.

Exámenes de laboratorio

Durante la terapia con imatinib mesilato, se deben realizar con regularidad los recuentos sanguíneos completos. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib mesilato fue asociado a la neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, para que estas citopenias ocurran dependen de la fase en que la enfermedad está siendo tratada y son más frecuentes en pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica, si es comparado con los pacientes con LMC en fase crónica. Como fue recomendado en el ítem "Posología", el tratamiento con imatinib mesilato puede ser interrumpido o simplemente reducir la dosis.

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser monitorizada regularmente en los pacientes que reciben imatinib mesilato. Como se recomienda en los ítems "Posología" y "Reacciones adversas" no hematológicas, estas anomalías de laboratorio deben ser controladas mediante la reducción de la dosis de imatinib mesilato y/o interrupción del tratamiento. No hay excreción renal significativa de imatinib mesilato y de sus metabolitos. Se sabe que el *clearance* (depuración) de la creatinina disminuye con la edad y la edad no afectó significativamente la cinética del imatinib mesilato. En pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática de imatinib parece ser mayor que en pacientes con función renal normal, probablemente debido al aumento del nivel plasmático de glicoproteína-alfa ácida, una proteína que se liga al imatinib en estos pacientes. No hay ninguna correlación entre la exposición de imatinib y el grado de insuficiencia renal, el cual es determinado por la medida del *clearance* (depuración) de creatinina (CCr), entre pacientes con insuficiencia renal leve (CCr: 40 a 59 mL/min) y grave (CCr: <20 mL/min). Entretanto, como se recomienda en el ítem "Posología", la dosis inicial de imatinib puede ser reducida si hubiera intolerancia.

Niños y adolescentes

Fueron relatados casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes tomando imatinib mesilato. Los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib mesilato en el crecimiento en niños son desconocidos. Por lo tanto, se recomienda una cautelosa supervisión del crecimiento de los niños tratados con imatinib (vea "Reacciones Adversas").

Embarazo

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (vea "Datos de seguridad no-clínicos"). No hay estudios clínicos sobre el uso de imatinib mesilato en mujeres embarazadas. Existen relatos de post-comercialización de abortos espontáneos y anomalías congénitas infantiles de mujeres que utilizaron imatinib mesilato. Este medicamento debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficiado esperado sobrepasa el potencial riesgo al feto. Si es usado durante el embarazo, la paciente debe ser informada sobre el potencial riesgo al feto. Imatinib mesilato pertenece a la categoría D de riesgo en el embarazo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

Mujeres con potencial de embarazo

Las mujeres con potencial de embarazo deben ser aconsejadas a usar un contraceptivo efectivo durante el tratamiento. El contraceptivo altamente efectivo es un método de control de natalidad que resulta en una baja tasa de falla (por ejemplo, menos que 1% por año) cuando usado constante y correctamente.

Lactancia

Tanto el imatinib como su metabolito activo pueden ser distribuidos en la leche humana. La razón leche/plasma fue determinada como 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche de 16

Considerando la concentración combinada de imatinib y del metabolito y la dosis diaria máxima de leche ingerida por el bebe, sería esperada una exposición total baja (~ 10% de una dosis terapéutica). Entretanto, como los efectos de la exposición de bebes a dosis bajas de imatinib son desconocidos, mujeres que estuvieron tomando imatinib mesilato no deben dar de lactar.

Fertilidad

No fueron realizados estudios en humanos del sexo masculino recibiendo imatinib mesilato y sus efectos en la fertilidad y espermatogénesis masculina. Pacientes del sexo masculino preocupados con su fertilidad durante el tratamiento con imatinib mesilato deben consultar a su médico.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y/o utilizar máquinas

Se recibieron relatos de accidentes con vehículos motorizados con pacientes recibiendo imatinib mesilato. Aunque no se tenga la sospecha de que la mayoría de estos relatos sean causados por imatinib mesilato, los pacientes deben ser alertados que pueden ocurrir efectos indeseables como mareo, turbidez visual o somnolencia durante el tratamiento con imatinib mesilato. Por lo tanto, se recomienda cautela para conducir vehículos u operar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones observadas resultando en uso concomitante no recomendado

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib. Las medicaciones administradas concomitantemente que inducen al CYP3A4 (ex.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición al imatinib mesilato. El pre-tratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg diariamente durante 8 días, seguido por una dosis única de 400 mg de imatinib mesilato, aumentó 3,8 veces el *clearance de la dosis* oral de imatinib mesilato (intervalo de confianza del 90% = 3,5 a 4,3 veces), que representa reducción media en la $C_{m\acute{a}x}$, AUC (0-24) y AUC (0-inf) de 54%, 68% y 74% de los respectivos valores sin tratamiento con rifampicina. Resultados similares fueron observados en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mesilato mientras recibían drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (DAEIEs) tales como: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital y primidona. El AUC plasmático para imatinib fue reducido en un 73% cuando fue comparado a pacientes que no recibían DAEIEs. En dos estudios publicados, la administración concomitante de imatinib y un producto conteniendo hierba de san Juan produjo una reducción de 30 a 32% en el AUC de imatinib mesilato. En pacientes para los cuales la rifampicina u otros inductores de la CYP3A4 son indicados, se debe considerar agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Otras interacciones que pueden afectar la exposición al imatinib mesilato u otras drogas.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (ej.: cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían disminuir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición al imatinib ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC medios del imatinib aumentaron en 26% y 40%, respectivamente) en individuos sanos, cuando fue administrado concomitantemente con una dosis única de cetoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener cautela, cuando se administre imatinib mesilato con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el imatinib mesilato:

El imatinib aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC medio de la simvastatina (substrato de la CYP3A4) en 2 y 3,5 veces, respectivamente, indicando una inhibición de CYP3A4 por el imatinib. Por lo tanto, se recomienda cautela cuando se administre imatinib mesilato concomitantemente con substratos de CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha (ex.: ciclosporina o pimozida). El imatinib mesilato puede aumentar la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por la CYP3A4 (ej.: triazolol-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueadores de los canales de calcio, determinados inhibidores de la HMG CoA reductasa, como las estatinas, etc). El imatinib también inhibe la

actividad *in vitro* de la CYP2C9 y CYP2C19. La extensión del tiempo de protrombina fue observada después de la administración concomitante con warfarina. Por lo tanto, cuando son administrados los derivados cumarínicos, es necesario controlar el tiempo de protrombina de corto plazo, en el inicio y al final de la terapia con imatinib mesilato y debido a la alteración de la dosis. Alternativamente debe ser considerado el uso de heparina de bajo peso molecular. *In vitro*, el imatinib mesilato inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 en concentraciones semejantes a las que afectan la actividad del CYP3A4. El imatinib en la dosis de 400 mg dos veces al día tuvo un efecto inhibitor débil en el metabolismo del metoprolol mediado por la CYP2D6, con la $C_{máx}$ y AUC de metoprolol aumentadas en aproximadamente 23%. La coadministración de imatinib con substratos de la CYP2D6, tales como metoprolol, no parece ser un factor de riesgo para interacciones droga-droga y probablemente no sea necesario un ajuste de dosis.

Aspecto Físico

Comprimido de 100 mg: Comprimido recubierto, biconvexo, de coloración amarilla oscura a anaranjado marrón, libre de manchas y defectos.

Comprimido de 400 mg: Comprimido recubierto oblongo, biconvexo, de coloración amarilla oscura a anaranjado marrón, libre de manchas y defectos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USAR

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas y sarcomas, conforme sea apropiado.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, durante una comida y con un vaso grande de agua. Dosis de 400 ó 600 mg deben ser administradas una vez al día, mientras que la dosis diaria de 800 mg debe ser administrada en dosis de 400 mg dos veces al día, en la mañana y en la noche. Para pacientes que no consiguen ingerir los comprimidos recubiertos, puede disolverlos en un vaso de agua o jugo de manzana. El número de comprimidos necesarios deberá ser colocado en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 mL para un comprimido de 100 mg y 200 mL para un comprimido de 400 mg) y luego mezclarlos con una cuchara. La suspensión debe ser administrada inmediatamente después de la completa disolución del o de los comprimidos. El tratamiento debe proseguir desde que el paciente se esté beneficiando con los resultados.

Posología en la LMC:

La dosificación recomendada de mesilato de imatinib es 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica, y 600 mg/día para pacientes en fase acelerada o en fase crónica blástica.

Un aumento en la dosis, de 400 mg para 600 mg u 800 mg en pacientes con la enfermedad en fase crónica, o de 600 mg para un máximo de 800 mg al día en pacientes en fase acelerada o en fase crónica blástica, puede ser considerado en la ausencia de reacciones adversas severas a la droga y de trombocitopenia o neutropenia grave no relacionadas a 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 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzadas previamente.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Imatinib mesilato en pacientes con LLA Ph+ recaída o refractaria es de 600 mg al día.

Síndrome mielodisplásico/ Enfermedad mieloproliferativa (SMD/EMP)

La dosis recomendada de Imatinib para pacientes adultos es de 40 mg/día)

Mastocitosis sistémica agresiva

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día para pacientes adultos con MSA sin la mutación de D816 c-Kit o estado mutacional desconocido o que no responde a otras terapias.

Para pacientes con MSA asociado a *c-kit*, una enfermedad hematológica clonal relacionada

con la fusión de la quinasa FIP1L1-PDGFR α , se recomienda iniciar con una dosificación de 100 mg/día. El incremento de la dosis de 100 a 400 mg, para pacientes puede ser considerado en ausencia de reacciones adversas a la droga y si las pruebas demuestran una respuesta insuficiente a la terapia.

Síndrome eosinofílico / Leucemia eosinofílica

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

Posología en TEGI

La dosis recomendada de mesilato de imatinib es 400 mg/día para pacientes con TEGI no operable y, o metastásico.

Un aumento en la dosis administrada al paciente, de 400 mg para 600 mg u 800 mg, puede ser considerado en la ausencia de reacciones adversas a la droga significativa o intolerable, si las evaluaciones han demostrado una respuesta insuficiente a la terapia.

El tratamiento con mesilato de imatinib en pacientes con TEGI deberá continuar hasta que sea constatada la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de mesilato de imatinib es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección de TEGI. La duración mínima recomendada del tratamiento es de 36 meses.

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de mesilato de imatinib en pacientes con DFSP es de 800 mg/día

Ajustes de dosis como consecuencia de reacciones adversas

Reacciones adversas al medicamento no hematológicas

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

Si se producen aumento de los niveles de bilirrubina > 3 x el límite superior normal (LSN) o de los niveles de transaminasas hepáticas > 5 x LSN, el tratamiento con imatinib mesilato debe interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina retornen a los valores $< 1,5$ x LSN y los niveles de transaminasas a los valores $< 2,5$ x LSN. El tratamiento con imatinib mesilato podrá entonces continuarse en una dosis diaria reducida, reduciéndose la dosis de 400 mg para 300 mg o la dosis de 600 mg para 400 mg o la dosis de 800 mg para 600 mg y, en niños, de 340 para 260 mg/m² por día.

Reacciones adversas hematológicas

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

Ajustes de la dosis como consecuencia de neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica y GIST (dosis inicial 400 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Suspender o imatinib mesilato hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con el imatinib mesilato en la dosis anterior (antes de la reacción adversa grave). 3. Si recurre la situación de RAN $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, repetir el paso 1 y reanudar el imatinib mesilato en dosis reducida de 300 mg.
---	--	--

LMC pediátrico en fase crónica (dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender el imatinib mesilato hasta RAN ≥ 1,5 x 10⁹/L y las plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib mesilato en la dosis anterior (de antes de la reacción adversa grave al medicamento). 3. Si hubo recurrencia de RAN < 1,0 x 10⁹/L y/o plaquetas < 50 x 10⁹/L, repetir a paso 1 y reanudar imatinib mesilato en dosis reducida de 260 g/m².
LMC en fase acelerada y en fase crónica blástica (dosis inicial 600 mg ^c)	^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verificar si la citopenia está relacionada a la leucemia (por mielograma o por biopsia de médula ósea). 2. Si la citopenia no está relacionada a la leucemia, reducir la dosis de imatinib mesilato para 400 mg^b. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir la dosis a 300 mg^d. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y aún así no está relacionada con la leucemia, suspenda el imatinib mesilato hasta que RAN ≥ 1 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L, después, reanudar el tratamiento con dosis de 300 mg^d.
<p>RAN = Recuento absoluto de neutrófilos</p> <p>^a ocurriendo después de por lo menos 1 mes de tratamiento</p> <p>^b o 260 mg/m² en niños</p> <p>^c o 340 mg/m² en niños</p> <p>^d o 200 mg/m² en niños</p>		

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No hay experiencia con el uso de imatinib mesilato en niños menores de 2 años con LMC. Existe poca o ninguna experiencia con el uso de imatinib mesilato en niños en otras indicaciones. La dosis en niños debe estar basada en el área de la superficie corporal (mg/m²). La dosis de 340 mg/m² diariamente es recomendada para niños con LMC en fase crónica y avanzada (no exceder la dosis total de 600 mg por día). El tratamiento puede ser dado en dosis única diaria o, alternativamente, la dosis diaria puede ser dividida en dos administraciones – una por la mañana y otra en la noche. (vea "Farmacodinámica" y "Farmacocinética").

Insuficiencia hepática:

Imatinib es metabolizado principalmente por vía hepática. Pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg al día. La dosis puede ser reducida si existe intolerancia (vea "Advertencias", "Reacciones adversas", "Características farmacológicas").

Insuficiencia renal:

El imatinib y sus metabolitos no son significativamente excretados por la vía renal. Como el *clearance* (depuración) renal del imatinib es desconsiderado, no se espera una disminución en el *clearance* (depuración) de la droga libre en pacientes con insuficiencia renal. Para pacientes con disfunción renal leve o moderada debe ser administrada la dosis mínima recomendada de 400 mg por día como dosis inicial. Aunque exista información disponible muy limitada (vea "Farmacodinámica" y "Farmacocinética"), pacientes con disfunción renal grave o en diálisis también pueden iniciar el tratamiento con dosis de 400 mg. Sin embargo, se recomienda cautela con estos pacientes. La dosis puede ser reducida en el caso que no sea bien tolerada, o puede ser aumentada en caso de falta de eficacia (vea "Advertencias").

Pacientes de edad avanzada: ninguna diferencia farmacocinética significativa relacionada a la edad fue observada en pacientes adultos, en estudios clínicos que incluyeron más de 20% de pacientes con edad igual o superior a 65 años. Ninguna recomendación relativa a la dosis es necesaria para pacientes de edad avanzada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de imatinib mesilato de uso clínico en humanos fue bien caracterizado durante más de 12 años de experiencia con imatinib mesilato. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentó eventos adversos en algún momento. Las RAMs (reacciones adversas al medicamento) informadas con más frecuencia (> 10%) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vómito, calambres musculares, dolor musculoesquelético, diarrea, erupción cutánea, fatiga y dolor abdominal. Los eventos fueron de grado leve a moderado, y solamente 2 a 5% de los pacientes interrumpieron permanentemente la terapia como consecuencia de un evento relacionado al medicamento.

Las diferencias en el perfil de seguridad entre leucemias Ph+ y tumores sólidos son la incidencia y la intensidad más altas de mielosupresión en leucemias Ph+, hemorragias GI e intratumorales en pacientes con GIST [tumor estromal gastrointestinal] y ocurren probablemente como consecuencia de factores relacionados a la enfermedad. Mielosupresión, eventos adversos GI, edema y erupciones cutáneas son frecuentes entre estas dos poblaciones de pacientes. Otras condiciones GI, como obstrucción gastrointestinal, perforación y ulceración, son aparentemente más específicas de la indicación. Otros eventos adversos más notables que fueron observados después de la exposición al imatinib mesilato y que pueden tener relación causal incluyen la hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas, síndrome de lisis tumoral y retardo del crecimiento en niños. Dependiendo de la gravedad de los eventos, puede haber la necesidad de ajuste de dosis. En rarísimos casos, la medicación tendrá que interrumpirse con base en las RAMs. Las reacciones adversas (tabla 10 y 11) son clasificadas por orden de frecuencia, la más frecuente primero, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), demasiado rara ($< 1/10000$), incluyendo informes aislados. Las reacciones adversas y sus frecuencias informadas en la Tabla 10 están basadas en estudios registrados para LMC y GIST.

Tabla 10 – Reacciones adversas de estudios clínicos para LMC y GIST

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: *Herpes zoster*, *herpes simplex*, nasofaringitis, neumonía¹, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis.

Rara: Infección fúngica

Disturbios del sistema linfático y sanguíneo

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia

Frecuentes: Pancitopenia, neutropenia febril

Poco frecuentes: Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía

Rara: Anemia hemolítica

Disturbios del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Anorexia

Poco frecuentes: Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia

Raras: Hipercalemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio

Poco frecuentes: Depresión, disminución de la libido, ansiedad

Rara: Confusión mental

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea²

Frecuentes: Mareo, parestesia, alteraciones en el paladar, hipoestesia

Poco frecuentes: Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, compromiso de la memoria, dolor ciática, síndrome de la pierna inquieta, temblor, hemorragia cerebral

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

Trastornos oculares

Frecuentes: Edema palpebral, aumento del lagrimeo, visión borrosa, hemorragia conjuntival,

conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa

Poco frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular

Raras: Catarata, glaucoma, papiloedema

Trastornos auditivos y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, zumbido, pérdida de la audición

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar

Raras: Arritmia, fibrilación auricular, parada cardíaca, infarto del miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sofocos, hemorragia

Poco frecuentes: Hipertensión, hematoma, extremidades frías, hipotensión, fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, epistaxis, tos

Poco frecuentes: Derrame pleural⁵, dolor laringofaríngeo, faringitis

Raras: Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, diarrea, vómito, dispepsia, dolor abdominal⁶

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

Poco frecuentes: Estomatitis, ulceración en la boca, hemorragia gastrointestinal⁷, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis

Raras: Colitis, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia

Raras: Insuficiencia hepática⁹, necrosis hepática⁹

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Muy frecuentes: Edema periorbital, dermatitis/eczema /erupción cutánea

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

Poco frecuentes: Erupción cutánea pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, mayor tendencia de contusión, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequia, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas

Raras: Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción cutánea vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso exantemática aguda generalizada (PEAG)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo⁸

Frecuente: Edema articular

Poco frecuente: Rigidez articular y muscular

Raras: Debilidad muscular, artritis

Trastornos renales y del sistema urinario

Poco frecuentes: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquiúria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal

Trastornos del estado general y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Retención de líquidos y edema, fatiga

Frecuentes: Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez

Poco frecuentes: Dolor en el pecho, malestar

Investigaciones

Muy frecuente: Aumento de peso

Frecuente: Pérdida de peso

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina
 Rara: Aumento de la amilasa sérica

¹ Neumonía fue informada más frecuentemente en pacientes con LMC en transformación y en pacientes con GIST

² La cefalea fue la reacción adversa más frecuente en pacientes con GIST

³ Basándose en los resultados por pacientes-año, eventos cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva fueron observadas frecuentemente en pacientes con LMC en transformación del que en pacientes con LMC crónica.

⁴ Los sofocos fue encontrado más frecuentemente en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron encontrados con más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC en transformación (LMC-FA y LMC-CB)

⁵ El derrame pleural fue más frecuentemente informada en pacientes con GIST y en pacientes con LMC en transformación (LMC-FA y LMC-CB) del que en pacientes con LMC crónica

^{6/7} Dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentemente observadas en pacientes con GIST

⁸ Dolor musculoesquelética y eventos relacionados fueron observados con más frecuencia en pacientes con LMC que en pacientes con GIST

⁹ fueron relatados algunos casos fatales de insuficiencia y necrosis hepática

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas a partir de la comercialización y de estudios clínicos adicionales con imatinib mesilato. Están incluidos informes espontáneos de casos así como reacciones adversas severas de estudios clínicos menores o en marcha y de los de programas de acceso expandido. Debido a que estas reacciones se relatan de una población de tamaño desconocido, ni siempre es posible estimar con seguridad sus frecuencias o establecer una relación causal de la exposición a imatinib.

Tabla 11 – Reacciones adversas de informes post-comercialización

Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Rara	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Raras	Pericarditis, tamponamiento cardiaco
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Trombosis/embolismo
Demasiado rara	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Obstrucción intestinal/íleo, hemorragia/necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
Rara	Diverticulitis
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Poco frecuente	Síndrome de la eritrodisestesia palmoplantar
Raras	Queratosis liquenoide, liquen plano
Demasiado rara	Necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raras	Necrosis avascular/osteonecrosis de cadera, rabiomiolisis/miopatía
Desconocida	Retardo de crecimiento en niños
Trastornos reproductivos	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico / quiste de ovario hemorrágico
Neoplasia benigna, maligna o inespecífica (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro	Síndrome de lisis tumoral

¹ Casos fatales fueron informados en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia grave y otras condiciones severas concomitantes.

² Fueron informados algunos casos fatales de perforación gastrointestinal en GIST

Descripción de Reacciones Adversas al Medicamento seleccionadas

Mielosupresión

La mielosupresión es muy frecuente en pacientes con cáncer tratados con imatinib mesilato. La mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia y anemia fueron las anormalidades laboratoriales Grado 3 y 4 informadas con más frecuencia. En general, la mielosupresión presentada en pacientes con LMC [leucemia mieloide crónica] tratados con imatinib mesilato fue generalmente reversible y en la mayoría de los pacientes, no resultó en interrupción o reducción de la dosis. Pocos pacientes necesitaron interrumpir el medicamento. Otros eventos de pancitopenia, linfopenia y depresión de la médula ósea también fueron informados.

La depresión hematológica apareció, en la mayor parte de los casos, con las dosis más altas y, aparentemente, también fue dependiente de la fase de la enfermedad de LMC, con neutropenia y trombocitopenia Grado 3 o 4 entre 4 a 6 veces más altas en fase blástica y acelerada (44% y 63%, respectivamente), en comparación a pacientes recién diagnosticados con LMC FC [fase crónica] (16,7% y 8,9%, respectivamente). Estos eventos pueden ser generalmente controlados con una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con imatinib mesilato, pero raramente exigen discontinuidad. La incidencia de toxicidades hematológicas es menor en pacientes con tumores sólidos (es decir, GIST) que en pacientes con leucemias Ph+, con neutropenia y trombocitopenia Grado 3/4 ocurriendo en aproximadamente 10% y 1%, respectivamente.

Hemorragia

Hemorragias en el SNC y hemorragias GI no son poco frecuentes en pacientes con LMC con compromiso de la función medular basal. Hemorragias son una parte bien conocida de las complicaciones de la enfermedad en una población con enfermedad aguda de leucemia, y pueden ser resultado de trombocitopenia o, menos frecuentemente, de disfunción plaquetaria. Sin embargo, ni todos los pacientes que presentan hemorragias en el SNC o hemorragias GI durante el tratamiento con imatinib presentan trombocitopenia.

La manifestación más frecuente de los sangrados clínicamente significativo fue la hemorragia GI, que ocurrió con más frecuencia en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con GIST metastásico, en los cuales los sangrados pueden ocurrir como parte de la enfermedad subyacente como consecuencia de los sangrados del tumor (hemorragia tumoral/necrosis tumoral). En el contexto de LMC de primera línea y de GIST adyuvante, las frecuencias observadas de hemorragia GI fueron generalmente las más bajas.

Edema y Retención de Líquidos

Edema es una toxicidad frecuente de imatinib, que aparece en más de 50% de todos los pacientes en todas las indicaciones. El edema está relacionado a la dosis y, aparentemente, hay una correlación de su ocurrencia con los niveles plasmáticos. La manifestación más frecuente es el edema periorbital y la manifestación un poco menos frecuente es el edema de miembros inferiores. En general, no hay necesidad de tratamiento específico. Otros eventos de retención de líquidos ocurren de forma mucho menos frecuente, pero, como consecuencia de la localización del local anatómico, pueden ser potencialmente severas. El evento de retención de líquidos más frecuente fue derrame pleural, observado con más frecuencia en pacientes con LMC avanzada y en pacientes con GIST metastásico. La frecuencia de la insuficiencia cardíaca fue, en general, baja en pacientes con edema y retención de líquidos. La frecuencia fue más alta en LMC avanzada que en los otros grupos. Esto podría ser explicado por la condición médica peor de pacientes con LMC avanzada. La misma tendencia fue observada para insuficiencia renal en pacientes con edema y retención de líquidos. La mayoría de los pacientes con edema y retención de líquidos era de edad avanzada (> 65 años de edad).

En un estudio clínico, la frecuencia de eventos que sugerían insuficiencia cardíaca congestiva fue de 1,5% con imatinib vs. 1,1% con IFN- α en pacientes con LMC recién diagnosticada. La frecuencia fue sensiblemente más alta en pacientes con LMC transformada (fase acelerada o crisis blástica), edad más avanzada o con hemoglobina basal de menos de 8 g/dL. Entre todas las indicaciones, una frecuencia más alta de eventos de ICC observada en pacientes con LMC que en pacientes con GIST puede indicar diferencias de algunos de estos factores de riesgo relacionados a la enfermedad. Además de esto, un análisis de seguridad especial recientemente publicada de eventos cardíacos en el estudio EORTC de 942 pacientes con GIST no resecable o metastásico concluyó que el imatinib no induce a insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con GIST, en

los cuales la tasa observada fue de aproximadamente 0,2%, aunque esta tasa pueda ser de hasta 2% en una población con enfermedad cardíaca preexistente.

Erupciones Cutáneas y Reacciones Adversas Cutáneas Severas

Una erupción cutánea generalizada eritematosa, maculopapular, prurítica, que puede desaparecer a pesar de la continuación del tratamiento, fue informada. Algunos pacientes pueden presentar prurito sin erupción cutánea y, algunas veces, existe un componente exfoliativo. La nueva exposición en algunos pacientes resultó en una nueva aparición de la erupción cutánea, pero no en todos los pacientes. Estas erupciones generalmente responden a antihistamínicos y a esteroides tópicos. Algunas veces, existe la necesidad de esteroides sistémicos.

Las erupciones cutáneas fueron observadas en hasta un tercio de los pacientes tratados con imatinib en todas las indicaciones. Estas erupciones frecuentemente son pruríticas y aparecen más frecuentemente en la forma de lesiones eritematosas, maculopapulares del antegroupo, del tronco o de la cara. Biopsias cutáneas revelaron una reacción tóxica al medicamento con un infiltrado celular mixto. Aunque la mayoría de las erupciones cutáneas sea leve y autolimitante, casos más severos pueden exigir la interrupción o la discontinuidad del tratamiento. No es sorpresa que las reacciones cutáneas hayan sido observadas en una incidencia más elevada del que con placebo en el estudio de GIST adyuvante.

Hepatotoxicidad

Puede ocurrir hepatotoxicidad, ocasionalmente grave, y fue observada en el período preclínico y en el período clínico. Anormalidades en el TFH (prueba de función hepática) generalmente consistieron en elevaciones ligeras en transaminasas, aunque una minoría de los pacientes haya presentado niveles elevados de bilirrubina. La aparición ocurre generalmente en los dos primeros meses del tratamiento, pero ya ocurrió en hasta 6 a 12 meses después del inicio del tratamiento. Los niveles en general normalizan después la suspensión del tratamiento por 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Fosfato sérico bajo y hipofosfatemia (hasta el Grado 3/4) fueron observados de forma relativamente frecuente entre todas las indicaciones; sin embargo, el origen y la significancia clínica de este elemento encontrado no fueron establecidas. Se demostró que el imatinib inhibe la diferencia de monocitos humanos en osteoclastos. La reducción fue acompañada por una reducción en la capacidad de reabsorción de estas células. Una reducción dependiente de la dosis de RANK-L fue observada en osteoclastos en la presencia de imatinib. Una inhibición mantenida de la actividad osteoclástica puede llevar a la respuesta contrarregulatoria, resultando en niveles elevados de PTH. La relevancia clínica de los estudios clínicos aún es incierta y una asociación con EAs esqueléticos, tales como fracturas óseas, aún no fue demostrada. En el programa de desarrollo clínico, no hubo medición de rutina de fosfato sérico en todos los estudios. Aunque la hipótesis inicial sea de que la hipofosfatemia pueda ser dependiente de la dosis, resultados interpretables de 24 meses del estudio TOPS de Fase III, diseñado para investigar la dependencia de la dosis de desenlaces de seguridad en pacientes con LMC recién diagnosticada, demostraron que el 19,1% vs. El 15,5% y el 5,1% vs. El 0,9% de los pacientes que recibieron 400 mg y 800 mg, respectivamente, presentaron reducción de fosfato sérico o calcio sérico Grado 3/4.

Obstrucción, Perforación o Ulceración Gastrointestinal

Ulceración GI, que en casos extremos puede representar irritación local por imatinib, fue observada en una pequeña porción de pacientes entre todas las indicaciones. Hemorragia tumoral/necrosis tumoral, obstrucción y perforación GI están, aparentemente, relacionadas a la enfermedad, y ocurrieron exclusivamente o con más frecuencia entre pacientes con GIST.

En el caso de GIST metastásico, la necrosis tumoral puede ocurrir en el contexto de la respuesta tumoral, raramente llevando a la perforación. Obstrucción GI/ileo ocurrieron con más frecuencia en la población con GIST, en la cual pueden ser causados por obstrucción tumoral de GIST metastásico y, en el contexto adyuvante, por adhesiones de cirugía GI anterior.

Síndrome de lisis tumoral

Una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con imatinib mesilato es considerada posible, aunque algunos casos hayan sido confundidos por medicaciones concomitantes y otros riesgos independientes (vea la sección 6 Advertencias y precauciones).

Retardo del crecimiento en niños

Aparentemente, el imatinib mesilato afecta la estatura de niños, especialmente niños que están en la pre-pubertad. Una relación causal entre el retardo del crecimiento en niños y el tratamiento con imatinib mesilato no puede ser descartada, aunque para algunos casos de retardo de crecimiento existan informaciones limitadas. (Vea la sección 6 Advertencias y precauciones).

Reacción adversa respiratoria grave al medicamento

Eventos respiratorios severos, algunas veces fatales, fueron observados con el tratamiento con imatinib mesilato, incluyendo insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. Condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes que pueden estar asociadas a eventos respiratorios severos fueron informadas en muchos de estos casos.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Hematológicas

En pacientes con LMC, las citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia fueron pruebas consistentes en todos los estudios, sugiriendo frecuencia más elevada con dosis ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la ocurrencia de citopenias también fue claramente dependiente de la fase de la enfermedad. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, las citopenias fueron menos frecuentes que en los otros pacientes con LMC. La frecuencia de neutropenias de Grado 3 o 4 ($RAN < 1,0 \times 10^9/L$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) siendo entre 4 y 6 veces más elevadas en fase crónica blástica y en fase acelerada (59% – 64% y 42% – 63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente), cuando comparadas con paciente recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica (16,7% de neutropenia y 8,9% de trombocitopenia). En pacientes recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica, fueron observadas neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) en 3,6% y $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente. La duración media de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos generalmente se limitó durante 2 a 3 semanas y durante 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos pueden ser habitualmente tratados con reducción de la dosis, o con una interrupción del tratamiento con imatinib mesilato, pero en casos raros, pueden llevar a una interrupción permanente del tratamiento.

En pacientes pediátricos con LMC, la toxicidad observada más frecuente fueron las citopenias de grados 3 o 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Generalmente ocurrieron en los primeros meses de erapia.

En pacientes con GIST metastásico o inoperable (estudio B2222), fue informada anemia de Grados 3 y 4 en 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que puede haber sido relacionada a los sangrados gastrointestinales o intratumorales al menos en algunos de estos pacientes. Neutropenia de Grado 3 y 4 fue observada en 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenia de Grado 3 en 0,7% de los pacientes. Ninguno paciente desarrolló trombocitopenia de Grado 4. La disminución del recuento de glóbulos blancos y neutrófilos ocurrió principalmente durante las primeras seis semanas de la terapia, permaneciendo después los valores relativamente estables.

Parámetros bioquímicos

La elevación grave de las transaminasas ($< 5\%$) o bilirrubina ($< 1\%$) fue vista en pacientes con LMC y fue generalmente controlada con una reducción o interrupción de la dosis (la duración media de estos episodios fue de aproximadamente una semana). El tratamiento fue interrumpido permanentemente, debido a anomalías de las pruebas hepáticas de laboratorio, en menos de 1% de los pacientes con LMC. En pacientes con GIST (estudio B2222), fue observado 6,8% de elevaciones de TGPS (transferasa glutámica pirúvica sérica) de Grado 3 o 4 y 4,8% de elevaciones TGOS (transferasa glutámica oxaloacética sérica) de Grado 3 o 4. La elevación de la bilirrubina fue abajo del 3%.

Hubo casos de hepatitis citolítica y colestática, así como insuficiencia hepática; con evolución fatal en algunos de estos casos.

Atención: aunque los estudios hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque sea indicado y utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles o desconocidos.

SOBREDOSIS

Experiencia con dosis mayores que la dosis terapéutica está limitada. Casos aislados de sobredosis de imatinib mesilat fueron informados espontáneamente y en literatura. Generalmente, los resultados informados en estos casos, fueron la mejora o recuperación. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado y debe recibir un tratamiento sintomático adecuado.

Los eventos informados en diferentes dosis fueron:

Sobredosis en adultos:

1200 a 1600 mg (duración variando entre 1 a 10 días): náusea, vómito, diarrea, rash, eritema, edema, hinchazón, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dolor abdominal, cefalea, disminución del apetito.

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

6400 mg (dosis única): un caso en literatura relató un paciente que presentó náusea, vómito, dolor abdominal, pirexia, hinchazón facial, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas.

8 a 10 g (dosis única): fueron informados vómito y dolor gastrointestinal.

Sobredosis en niños:

Un niño del sexo masculino, de 3 años de edad, fue expuesta a una dosis única de 400 mg y presentó vómito, diarrea y anorexia. Otro niño del sexo masculino, de 3 años de edad, expuesto a una dosis única de 980 mg presentó reducción del número de leucocitos y diarrea.

- Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

PRESENTACIONES

Envases con 30, 60, 200 y 600 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y protegido de la humedad. Mantener los comprimidos en el embalaje original y en lugar seguro. No usar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado N° -----

Importado y comercializado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes- MN. 12.674



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Elaborado en:

RISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

FERNANDES Alejandra Izabel
DU 22518643

Director Técnico Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRP SP 240046

Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

SORRANA Daniel Oscar
DU 11491572

AF 00000046

Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

Página 06 de 36

IMATINIB 100 mg
Imatinib mesilato

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Elaborado en:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Importado y comercializado por:
Laboratorios IMA S.A.I.C.

Lote:

Fecha de vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERNANDES Alejandra Isabel
Directora Técnica
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



SORSANA Daniel-Oscar
APODERADO
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

IMATINIB 400 mg
Imatinib mesilato

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Elaborado en:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Importado y comercializado por:
Laboratorios IMA S.A.I.C.

Lote:
Fecha de vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERNANDES Alejandra Isabel
Directora Técnica
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



SORSANA Daniel-Oscar
APODERADO
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

IMATINIB IMA
Imatinib 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

VÍA ORAL

Composición:

Imatinib mesilato 119,5 mg
(eq. a 100 mg de imatinib)

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, rojo óxido de hierro, macrogol 6000

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:

Importado y comercializado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes- MN. 12.674

Elaborado en:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 – Industria Brasileña

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma Digital



FERNANDES Alejandra Isabel
Directora Técnica
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



SORSANA Daniel-Oscar
APODERADO
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9

IMATINIB IMA
Imatinib 400 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

VÍA ORAL

Composición:

Imatinib mesilato 478,0 mg
(eq. a 400 mg de imatinib)

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, rojo óxido de hierro, macrogol 6000

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:

Importado y comercializado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes- MN. 12.674

Elaborado en:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



firma
Digital

FERNANDES Alejandra Isabel
Directora Técnica
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

SORSANA Daniel-Oscar
APODERADO
Laboratorios IMA SAIC
30-50372092-9



25 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11826

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58144

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000137-14-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IMATINIB 100 mg COMO IMATINIB MESILATO 119,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

IMATINIB 400 mg COMO IMATINIB MESILATO 478 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

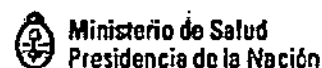
INAME
Av. Corrientes 1192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11826

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58144

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: CRISTALIA PRODUCTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA

Representante en el país: LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6599

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IMATINIB IMA

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IMATINIB 100 mg COMO IMATINIB MESILATO 119,5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 32,5 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 3 2,5 mg NÚCLEO
CROSPOLIDONA 27,75 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 1,25 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1,5 mg NÚCLEO
HIPROMELOSA 2208 3,64 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 0,36 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,55 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,925 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,075 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,0925 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CON 30 COMPRIMIDOS

CAJA CON 60 COMPRIMIDOS

CAJA CON 200COMPRIMIDOS

CAJA CON 600 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30, 60, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 600 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE01

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Indicaciones propuestas: Imatinib está indicado para el tratamiento de: • pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica; • pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón a; • pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada con enfermedad recidivada luego del trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón a. 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 adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria; • pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma filadelfia positivo (LLA Ph+) integrada con quimioterapia; • pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/ síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); • pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido; • pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR a negativa desconocida; • pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico; • pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o kit (CD117) positivo no resecable; • pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA-LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA-LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA-LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

Nombre comercial: IMATINIB IMA

Nombre Genérico (IFA/s): IMATINIB

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IMATINIB 400 mg COMO IMATINIB MESILATO 478 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 130 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 3 10 mg NÚCLEO
CROSPÓVIDONA 111 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 6 mg NÚCLEO
HIPROMELOSA 2208 14,54 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 1,46 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,2 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 3,7 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,3 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,37 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CON 30 COMPRIMIDOS

CAJA CON 60 COMPRIMIDOS

CAJA CON 200 COMPRIMIDOS

CAJA CON 600 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30, 60, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 600 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE01

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Indicaciones propuestas: Imatinib está indicado para el tratamiento de:

- pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica;
- pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón a;
- pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recientemente diagnosticada con enfermedad recidivada luego del trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón a. 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 adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), recaída o refractaria;
- pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma filadelfia positivo (LLA Ph+) integrada con quimioterapia;
- pacientes adultos con síndrome mielodisplásico/ síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) asociados con rearrreglos genéticos del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR);
- pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA/ASM) sin la mutación del D816V c-Kit o con el estado mutacional del c-Kit desconocido;
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR a negativa desconocida;
- pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irreseccable, recidivante y/o metastásico;
- pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastásico maligno y/o kit (CD117) positivo no resecable;
- pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA- LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)
---	--	------------------------------------	-------------	--

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA- LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÉUTICOS		RODOVIA ITAPIRA- LINDÓIA, KM 14	- SAO PAULO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000137-14-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA