



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

DISPOSICIÓN N° 5731

BUENOS AIRES, 06. SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010350-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO KEMEX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



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

DISPOSICIÓN N° 5731

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

M
A
S



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

DISPOSICIÓN N° **5731**

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IMATINIB KEMEX y nombre/s genérico/s IMATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO KEMEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N° **5731**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010350-11-5

DISPOSICIÓN N°: **5731**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5731**

Nombre comercial: IMATINIB KEMEX.

Nombre/s genérico/s: IMATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS
CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN
HASTA GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO).

LABORATORIO KEMEX S.A., NAZARRE 3446, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (ACONCIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB KEMEX.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE



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

5731

CRONICA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRONICA CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN CRISIS BLASTICA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE ACELERADA. NEOPLASIA DE ESTROMA GASTROINTESTINAL KIT (CD117) POSITIVA NO RESECABLE Y/O METASTASICA EN PACIENTES ADULTOS. IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)(BCR-ABL) DE DIAGNOSTICO RECIENTE PARA LOS QUE NO SE CONSIDERA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PH+, EN FASE CRONICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA, O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA. NO SE HA DETERMINADO EL EFECTO IMATINIB EN EL RESULTADO DEL TANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MALIGNOS NO RESECABLES Y/O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. EN PACIENTES ADULTOS, LA ACTIVIDAD DE IMATINIB SE BASA EN LAS TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESION EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA Y EN LAS TASA DE RESPUESTA OBJETIVA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. LA EXPERIENCIA CON IMATINIB EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ES MUY LIMITADA. NO EXISTEN ENSAYOS CONTROLADOS

↖ Hg



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

5731

QUE DEMUESTREN EL BENEFICIO CLINICO O EL AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA PARA NINGUNA DE LAS DOS ENFERMEDADES

Concentración/es: 119.5 mg de IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 119.5 mg (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB BASE).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, TALCO 16.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.25 mg, METILPARABENO 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.9 mg, CROSPVIDONA 12.5 mg, HIPROMELOSA 3.25 mg, LACTOSA MICRONIZADA 1.56 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 75.5 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIPROPILENO BLANCO, BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES



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

5731

CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB KEMEX.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRONICA CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN CRISIS BLASTICA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE ACELERADA. NEOPLASIA DE ESTROMA GASTROINTESTINAL KIT (CD117) POSITIVA NO RESECABLE Y/O METASTASICA EN PACIENTES ADULTOS. IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)(BCR-ABL) DE DIAGNOSTICO RECIENTE PARA LOS QUE NO SE CONSIDERA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON



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

5731

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PH+, EN FASE CRONICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA, O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA. NO SE HA DETERMINADO EL EFECTO IMATINIB EN EL RESULTADO DEL TANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MALIGNOS NO RESECABLES Y/O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. EN PACIENTES ADULTOS, LA ACTIVIDAD DE IMATINIB SE BASA EN LAS TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESION EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA Y EN LAS TASA DE RESPUESTA OBJETIVA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. LA EXPERIENCIA CON IMATINIB EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ES MUY LIMITADA. NO EXISTEN ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN EL BENEFICIO CLINICO O EL AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA PARA NINGUNA DE LAS DOS ENFERMEDADES

Concentración/es: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 478 MG. (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB BASE).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, TALCO 62 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.48 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105 mg, METILPARABENO 0.15 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.24



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

mg, POLIETILENGLICOL 8000 2.7 mg, CROSPVIDONA 50 mg, HIPROMELOSA 9.75 mg, LACTOSA MICRONIZADA 4.68 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 302 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIPROPILENO BLANCO, BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5731**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5731**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RÓTULO Y PROSPECTO

IMATINIB KEMEX
Imatinib mesilato 100 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Lote N°:.....

Venta Baja Receta Archivada
Fecha de Vencimiento:

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de IMATINIB KEMEX 100 mg contiene:
Imatinib mesilato (equivalente 100 mg de imatinib base) 119,50 mg, Manitol CD, Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Talco, dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de Titanio, Metilparabeno, Lactosa Micronizada, Oxido de hierro amarillo.

Contenido: Envase conteniendo 24 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a no más de 30°C, en su envase original.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE AL MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446/54 (C1417DXH) CABA

Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A., con domicilio en Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires

Nota: Igual texto para envases de 30, 48, 60, 96, 100, 120 y 180 comprimidos, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APROBADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1071
DIRECTORA TÉCNICA

IMATINIB KEMEX
Imatinib mesilato 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Lote N°:

Venta Baja Receta Archivada
Fecha de Vencimiento:

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada comprimido recubierto de IMATINIB KEMEX 400 mg contiene:
Imatinib mesilato (equivalente 400 mg de imatinib base) 478.0 mg, Manitol CD,
Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Talco, dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de
Magnesio, Hipromelosa 2910/E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de Titanio, Metilparabeno,
Lactosa Micronizada, Oxido de hierro amarillo.

Contenido: Envase conteniendo 30 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a no más de 30°C, en su envase original.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE AL MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

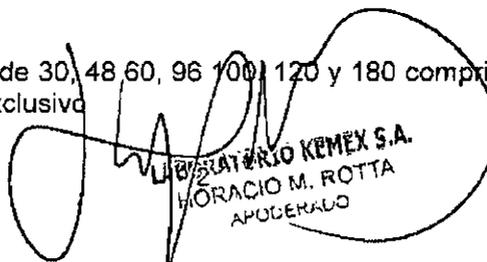
CERTIFICACO N°

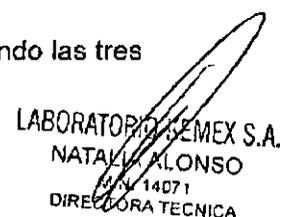
Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446/54 (C1417DXH) CABA

Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica

**Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A., con domicilio en Ernesto de las
Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires**

Nota: Igual texto para envases de 30, 48, 60, 96, 100, 120 y 180 comprimidos, siendo las tres
últimas para uso hospitalario exclusivo


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTA
APODERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
CABA 14071
DIRECTORA TECNICA

IMATINIB KEMEX
Imatinib mesilato
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

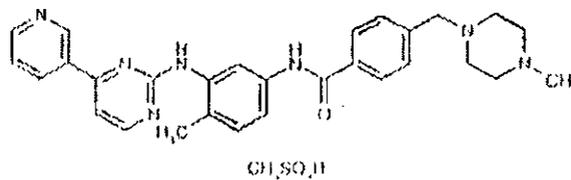
Venta Baja Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de IMATINIB KEMEX 100 mg contiene:
Imatinib mesilato (equivalente 100 mg de imatinib base) 119.5.0 mg, Manitol CD, Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Talco, dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de Titanio, Metilparabeno, Lactosa Micronizada, Oxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de IMATINIB KEMEX 400 mg contiene:
Imatinib mesilato (equivalente 400 mg de imatinib base) 478.0 mg, Manitol CD, Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Talco, dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de Titanio, Metilparabeno, Lactosa Micronizada, Oxido de hierro amarillo.

DESCRIPCION



ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosinquinasa.

Código ATC: L01XE01.

FARMACOLOGIA

Acción farmacológica

El imatinib mesilato es un inhibidor de la proteintirosinquinasa que inhibe la bcr-abl tirosinquinasa, la tirosinquinasa constitutiva anormal creada por la anomalía del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica (LMC). Inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares bcr-abl positivas, como así también las células leucémicas frescas en la leucemia mieloide crónica positiva del cromosoma Filadelfia. En ensayos de formación de colonias utilizando muestras de sangre periférica y médula ósea ex vivo, el imatinib muestra la inhibición de colonias bcr-abl positivas en pacientes con LMC. In vivo, inhibe el crecimiento tumoral de las células mieloides bcr-abl transfectadas de murina.

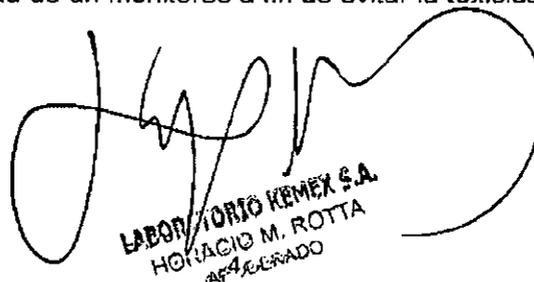
LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
R.N. 1497
DIRECTORA TÉCNICA

como así también las líneas de leucemia bcr-abl positivas derivadas de los pacientes con LMC en crisis blástica. El imatinib es también un inhibidor del receptor de tirosinoquinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, en inglés), el factor de células stem (SCF, en inglés), el c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por PDGF y SCF. In vitro, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células del tumor estomacal gastrointestinal (GIST, en inglés), lo que expresa una activación de la mutación c-kit.

Farmacocinética

El imatinib es bien absorbido después de la administración oral, alcanzando la $C_{máx}$ dentro de las 2-4 horas postdosis. La *biodisponibilidad* media absoluta es 98%. Siguiendo la administración oral en voluntarios sanos, las vidas medias de eliminación de imatinib y su metabolito activo principal, el N-desmetil derivado, son aproximadamente 18 y 40 horas, respectivamente. La media AUC de imatinib aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis, yendo de 25mg a 1.000mg. No hay cambio significativo en la farmacocinética de imatinib sobre la repetición de las dosis y la acumulación es de 1,5 a 2,5 veces en estado estable cuando IMATINIB KEMEX es administrada una vez por día. En concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95%. La farmacocinética de IMATINIB KEMEX es similar en pacientes con leucemia mieloide crónica o tumor del estroma gastrointestinal. *Metabolismo y eliminación:* La CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de imatinib. Otras enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C19, juegan un rol menor en su metabolismo. El metabolito activo circulante más importante en humanos es el derivado N-piperazina desmetilado, formado predominantemente por CYP3A4. Muestra, in vitro, similar potencia al precursor imatinib. La AUC plasmática para este metabolito es aproximadamente 15% la de la AUC para imatinib. La ligadura plasmática a proteína del metabolito N-desmetilado CGP71588 es similar a aquel del compuesto precursor. La *eliminación* es predominantemente a través de las heces, mayormente como metabolitos. Aproximadamente el 80% de la dosis fue eliminada dentro de los 7 días, principalmente en heces y una proporción menor, por orina. Se encontró imatinib sin metabolizar en el 25% de la dosis, siendo el remanente metabolitos. Si bien se observó variabilidad interpaciente en el clearance, esto no garantiza ajustes de dosis iniciales basados en el peso corporal y/o la edad, pero indica la necesidad de un monitoreo a fin de evitar la toxicidad relacionada con el tratamiento.


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
AF4466ERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.A. 12/11
DIRECCIÓN TÉCNICA

Poblaciones especiales

Pediatría:

Tal como en los pacientes adultos, el imatinib fue rápidamente absorbido después de la administración oral en pacientes pediátricos, con una $C_{máx}$ de 2-4 horas. El aparente clearance oral fue similar a los valores en adultos, como así también la vida media. Las dosis en niños alcanzaron una AUC similar a la de la dosis de 400mg en adultos. La comparación de AUC(0-24) del día de comienzo del tratamiento con la observada días después de administrar el fármaco una vez por día, reveló una acumulación de la droga. La AUC media de imatinib no aumentó en proporción al aumento de dosis.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa tienden a tener una exposición más alta, tanto al imatinib y su metabolito, que los pacientes con función hepática normal. *Insuficiencia renal:*

No existe evidencia del uso de imatinib en pacientes con función renal disminuida. Imatinib y sus metabolitos no fueron excretados significativamente vía riñón.

INDICACIONES

IMATINIB KEMEX está indicado para el tratamiento de pacientes con: diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica. Leucemia mieloide crónica en fase crónica cuando falla el tratamiento con interferón-alfa. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica y leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Neoplasia de estroma gastrointestinal Kit (CD117) positiva no resecable y/o metastásica en pacientes adultos. IMATINIB KEMEX está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea. IMATINIB KEMEX también está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+, en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica. No se ha determinado el efecto de IMATINIB KEMEX en el resultado del trasplante de médula ósea. IMATINIB KEMEX también está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos. En pacientes adultos, la efectividad de IMATINIB KEMEX se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en leucemia mieloide crónica y en las tasas de respuesta objetiva en tumores del estroma gastrointestinal. La experiencia con IMATINIB KEMEX en niños con leucemia mieloide crónica es muy limitada. No existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para ninguna de las dos enfermedades.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
AT. DERAGOS

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1251
DIRECTORA TÉCNICA

DOSIFICACION

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica o con tumores del estroma gastrointestinal. Para dosis distintas de 400mg y 800mg (véase la recomendación posológica siguiente). La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, con alimentos y un gran vaso de agua, para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. La dosis diaria puede darse en una sola toma al día o dividida en dos administraciones, una por la mañana y una por la noche. Para los pacientes incapaces de tragar, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso de agua mineral o de zumo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50ml para un comprimido de 100mg y 200ml para un comprimido de 400mg) y removerse con una cuchara.

Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología para leucemia mieloide crónica: la dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica es de 400mg/día. La dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes en fase acelerada es de 600mg/día. La dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes en crisis blástica es de 600mg/día. Duración del tratamiento: Se aconseja continuar el tratamiento con IMATINIB KEMEX hasta la progresión de la enfermedad. No se conoce el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa. Los aumentos de la dosis de 400mg a 600mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600mg hasta un máximo de 800mg (administrados en dosis de 400mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; pérdida de la respuesta hematológica alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de efectos adversos a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis. La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m²). Se recomiendan dosis de 260mg/m² y 340mg/m² al día en niños con leucemia mieloide crónica en fase crónica y leucemia mieloide crónica en fases avanzadas, respectivamente. Sin embargo, la dosis diaria total en niños no deberá exceder la dosis equivalente en adultos de 400 y 600mg, respectivamente. El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede partirse la dosis en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA OLONSO
M.N. 1071
DIRECTORA TECNICA

La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 3 años de edad.

Posología para tumores del estroma gastrointestinal: la dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal maligno no resecable y/o metastásico es de 400mg/día. Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400mg a 600mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis. Actualmente no se dispone de datos basados en una resección gastrointestinal previa que apoyen las recomendaciones posológicas específicas para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. Duración del tratamiento: se recomienda continuar el tratamiento con IMATINIB KEMEX hasta la progresión de la enfermedad. No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas en pacientes con leucemia mieloide crónica y con tumores del estroma gastrointestinal:

- Reacciones adversas no hematológicas: si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de IMATINIB KEMEX, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción. Si se producen aumentos en la bilirrubina >3 veces el límite superior normal o en las transaminasas hepáticas >5 veces el límite superior normal, IMATINIB KEMEX debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina se normalicen o se expresen en <1,5 veces. El tratamiento con IMATINIB KEMEX puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos, la dosis deberá reducirse de 400mg a 300mg o de 600mg a 400mg, y en niños, de 260 a 200mg/m²/día o de 340 a 260mg/m²/día.

- Reacciones adversas hematológicas: se recomienda la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia severas, tal como se indica a continuación.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia: leucemia mieloide crónica en fase crónica y con tumores del estroma gastrointestinal (dosis inicial 400mg) o 260mg/m² en niños; recuento absoluto de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l:

1. Interrumpir IMATINIB KEMEX hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea >1,5 x 10⁹/l y plaquetas >75 x 10⁹/l.
2. Reanudar el tratamiento con IMATINIB KEMEX a la dosis de 400mg o 260mg/m² en niños.
3. Si hay recurrencia de un recuento absoluto de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar IMATINIB KEMEX a la dosis reducida de 300mg o 200mg/m² en niños.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1411
DIRECTORA TÉCNICA

Leucemia mielóide crónica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 600mg) o 340mg/m² en niños; que ocurra al menos después de un mes de tratamiento. Recuento absoluto de neutrófilos <0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas <10 x 10⁹/l:

1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).
2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de IMATINIB KEMEX a 400mg o 260mg/m² en niños.
3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300mg o 200mg/m² en niños.
4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir IMATINIB KEMEX hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea >1 x 10⁹/l y plaquetas >20 x 10⁹/l, entonces reanudar el tratamiento con 300mg o 200mg/m² en niños.

Uso en pediatría: no existe experiencia en el uso de IMATINIB KEMEX en niños menores de 3 años de edad. La experiencia con IMATINIB KEMEX en la población pediátrica con ambas patologías está limitada a unos pocos casos. Leucemia mielóide crónica en crisis blástica: no hay experiencia en niños o adolescentes con tumores del estroma gastrointestinal.

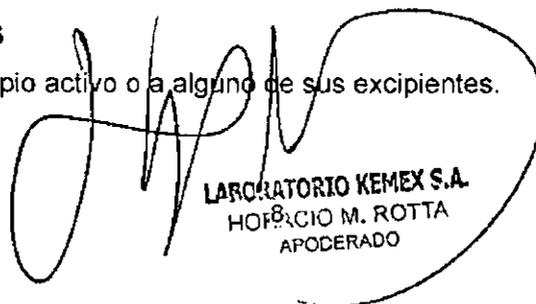
Insuficiencia hepática: dado que no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con función hepática reducida, no puede darse una recomendación específica sobre el ajuste de dosis. Como imatinib es metabolizado principalmente por el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB KEMEX aumente si la función hepática está deteriorada. IMATINIB KEMEX debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia renal: no se han realizado ensayos clínicos con IMATINIB KEMEX en pacientes con función renal reducida (los ensayos excluyeron a pacientes con concentración de creatinina sérica más de dos veces el límite superior del rango normal). Imatinib y sus metabolitos no se excretan de forma significativa por vía renal. No se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento renal de imatinib es despreciable. Sin embargo, se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal severa.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.


LABORATORIO KEMEX S.A.
HOFACIO M. ROTTA
APODERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en fases avanzadas de leucemia mieloide crónica o tumores del estroma gastrointestinal malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de los efectos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos. Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con leucemia mieloide crónica y tumor del estroma gastrointestinal; se observó menos mielosupresión en tumores del estroma gastrointestinal y la hemorragia intraneoplásica sólo fue observada en la población tumores del estroma gastrointestinal. La interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó sólo en el 1% de los pacientes en fase crónica, el 2% de los pacientes en fase acelerada y el 5% de los pacientes en crisis blástica. En tumores del estroma gastrointestinal, el 3% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco. Las reacciones adversas más habitualmente reportadas fueron: náuseas, vómitos, diarreas, mialgias, calambres musculares y rash; fueron fácilmente tratables. Se observaron también edemas periféricos, principalmente periorbitales o de miembros inferiores. Se observaron también derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema periférico (descriptos conjuntamente como sobrecarga hídrica). Son tratados interrumpiendo el tratamiento con IMATINIB KEMEX, administrando diuréticos u otras medidas terapéuticas adecuadas. Fueron observadas neutropenias, trombocitopenias y anemias. La elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina fue infrecuente. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificada más comúnmente (>10%) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib. Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como retención de líquidos. Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con imatinib y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida. Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos, no se observaron hallazgos especiales respecto de la seguridad.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HUR. GILIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 2071
DIRECTORA TECNICA

Reacciones adversas: se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por sistemas orgánicos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1.000, <1/100), escasas (<1/1.000).

- Infecciones e infestaciones: nada frecuentes: sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zóster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.
- Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia. Frecuentes: neutropenia febril. Nada frecuentes: pancitopenia, depresión de la médula ósea.
- Trastornos del metabolismo y nutrición: frecuentes: anorexia. Nada frecuentes: deshidratación, hiperuricemia, hipocalcemia, aumento del apetito, disminución del apetito, gota, hipofosfatemia. Escasas: hipocalcemia, hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: nada frecuentes: depresión, ansiedad, disminución de la libido. Escasas: confusión.
- Trastornos del sistema nervioso: muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio. Nada frecuentes: hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria. Escasas: edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones.
- Trastornos oculares: frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa. Nada frecuentes: irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital. Escasas: edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, glaucoma.
- Trastornos auditivos y laberínticos: nada frecuentes: vértigo, tinnitus.
- Trastornos cardíacos: nada frecuentes: insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, taquicardia. Escasas: derrame pericardial, pericarditis.
- Trastornos vasculares: nada frecuentes: hematomas, hipertensión, hipotensión, sofocos, enfriamiento periférico. Escasas: trombosis, embolismo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: epistaxis, disnea. Nada frecuentes: derrame pleural, tos, dolor faringolaríngeo. Escasas: fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial.
- Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal. Frecuentes: distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, ulceración de la boca. Nada frecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, eructación, sequedad de boca. Escasas: colitis, íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis. Trastornos hepato biliares: frecuentes: aumento de enzimas hepáticas. Nada frecuentes: ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia. Escasas:

LABORATORIO KEMEX S.A.
100RACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALOYSG
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

insuficiencia hepática.

- Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: muy frecuentes: edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción. Frecuentes: edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudoración nocturna. Nada frecuentes: petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclasia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queilitis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas. Escasas: angioedema, erupciones vesiculares, síndrome de Stevens-Johnson.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: muy frecuentes: espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia. Frecuentes: tumefacción de las articulaciones. Nada frecuentes: ciática, rigidez de las articulaciones y muscular.
- Trastornos renales y urinarios: nada frecuentes: fallo renal, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria.
- Trastornos del sistema reproductor y de la mama: nada frecuentes: ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto, menorragia, dolor en los pezones, disfunción sexual.
- Trastornos generales y condiciones en el punto de administración: muy frecuentes: retención de líquidos y edema, fatiga. Frecuentes: pirexia, debilidad, escalofríos. Nada frecuentes: malestar, hemorragia. Escasas: anasarca, hemorragia del tumor, necrosis tumoral.
- Investigaciones: frecuentes: aumento de peso. Nada frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, pérdida de peso, aumento de la creatinofosfoquinasa sanguínea, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea.
- Anormalidades en las pruebas de laboratorio: hematología: se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas >750mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias (RAN <1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenias (recuento de plaquetas <50 x 10⁹/l) de grado 3 o 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (58-62% y 42-58% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica de diagnóstico reciente (14% neutropenia y 7% trombocitopenia). Se observó neutropenia (RAN <0,5 x 10⁹/l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas <10 x 10⁹/l) de grado 4 en el 2% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ZONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con IMATINIB KEMEX, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes con tumor del estroma gastrointestinal se informó de anemias de grado 3 y 4 en el 3,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 4,1% y 3,4% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

- Bioquímica: la elevación severa de las transaminasas o de la bilirrubina no fue nada frecuente (<4% de los pacientes) y normalmente se trató con reducción de dosis o interrupción del tratamiento (la mediana de la duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 0,5% de los pacientes, el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas. Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático, en algunos de los cuales el desenlace fue fatal.

PRECAUCIONES

Embarazo: no existen datos adecuados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo potencial para el feto. IMATINIB KEMEX no debería utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia: se desconoce si imatinib se excreta en la leche en humanos. En animales, imatinib y/o sus metabolitos se excretaron de forma extensa en la leche. Por lo tanto, las mujeres que están tomando imatinib no deben amamantar a sus hijos. Aunque no se han recibido notificaciones específicas, los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con imatinib pueden tener reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzca un coche o se utilice maquinaria. Se han notificado ocasionalmente casos de sobrecarga hídrica severa (en aproximadamente 1 o 2% de los pacientes tratados con imatinib), por lo que se recomienda durante el tratamiento pesar en forma regular a los pacientes y estudiar cualquier aumento inesperado de peso. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos; controlar la función hepática (transaminasa, bilirrubina, fosfatasa alcalina) antes de iniciar el

LABORATORIO KEMEX S.A.
DIRECCIÓN M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

tratamiento y luego mensualmente o de acuerdo a indicación clínica.

Deberá tenerse precaución cuando se administre imatinib con: inhibidores de la familia de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina); sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital); con sustratos de la CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (p. ej., ciclosporina o pimozida); con drogas metabolizadas por la CYP3A4 (p. ej., triazol-benzodiazepina, bloqueantes dihidropiridínicos del canal cálcico, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, etc.). Los pacientes deben ser advertidos para que eviten o restrinjan fármacos que contengan paracetamol, ya sea de venta con receta o de venta libre.

ADVERTENCIAS

Cuando se administra IMATINIB KEMEX con otros medicamentos, existe un potencial de interacciones entre fármacos. El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) pueden disminuir significativamente la exposición a IMATINIB KEMEX, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib. El metabolismo de IMATINIB KEMEX es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. No existe experiencia en pacientes con disfunción hepática o renal. IMATINIB KEMEX sólo debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa tras una valoración riesgo/beneficio detallada. En estos casos, deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática. Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis) en un bajo porcentaje de los pacientes tratados con imatinib, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. Se deberá tener especial precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes con tumor del estroma gastrointestinal, se observaron tanto hemorragias gastrointestinales como intratumorales. No se han identificado factores predisponentes (por ejemplo: tamaño y localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de tumor del estroma gastrointestinal, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes. Pruebas de laboratorio: durante el

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

tratamiento con imatinib, deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con leucemia mieloide crónica se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de leucemia mieloide crónica o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de leucemia mieloide crónica. La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que estén recibiendo imatinib. El fármaco y sus metabolitos se excretan por vía renal en una cantidad no significativa. Se sabe que el aclaramiento de creatinina se reduce con la edad, y que ésta no afecta de forma significativa la cinética de imatinib.

INTERACCIONES

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de imatinib: las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la $C_{máx}$ y AUC medias de imatinib aumentaron en un 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando fue administrado junto con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Deberá tenerse precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib: las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib. La administración conjunta de medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600mg seguidos de una dosis única de 400mg de imatinib, representa una reducción en la $C_{máx}$, y AUC(0-inf.) de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib. Fármacos a los que imatinib puede alterar su concentración plasmática: imatinib aumenta la $C_{máx}$ y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., ciclosporina o pimozida). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., triazolobenzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
14 APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA LONSO
M/14071
DIRECCIÓN TÉCNICA

la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.). Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar, ya que la warfarina se metaboliza mediante el CYP2C9. In vitro, imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Por lo tanto, la exposición sistémica a los sustratos del CYP2D6 está potencialmente aumentada cuando se administran de forma conjunta con imatinib. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos y se recomienda precaución.

CONSERVACION

Conservar a no más de 30°C, en su envase original.

SOBREDOSIFICACION

Es limitada la experiencia con dosis superiores a 800mg. Si ocurriese, el paciente deberá ser observado y se le administrará el tratamiento de soporte adecuado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas, tel.: (011) 4654-6648/4658-7777; Centro Nacional de Intoxicaciones, tel.: 0800-3330160.

PRESENTACION

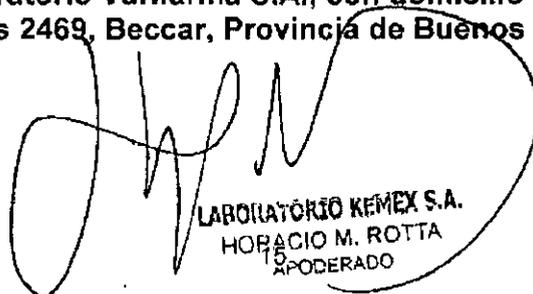
IMATINIB KEMEX 100 mg: Envases conteniendo 30, 48 60, 96 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo

IMATINIB KEMEX 400 mg: Envases conteniendo 30, 48 60, 96 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE AL MEDICO
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446/54 (C1417DXH) CABA
Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A., con domicilio en Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 4071
DIRECTORA TECNICA

Prospecto: información para el Paciente

Imatinib Kemex Imatinib mesilato Comprimidos Recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Imatinib y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imatinib
3. Cómo tomar Imatinib
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imatinib
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imatinib y para qué se utiliza

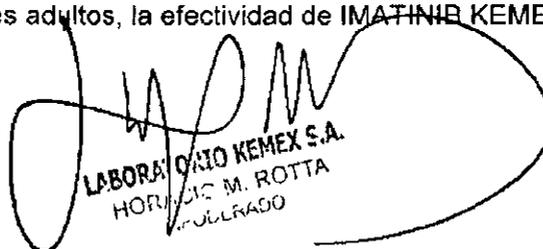
Imatinib es un medicamento que contiene un principio activo denominado Imatinib. Este medicamento actúa inhibiendo el crecimiento de las células anormales en las enfermedades que se describen a continuación. Éstas incluyen algunos tipos de cáncer.

IMATINIB KEMEX está indicado para el tratamiento de pacientes con: diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica. Leucemia mieloide crónica en fase crónica cuando falla el tratamiento con interferón-alfa. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica y leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Neoplasia de estroma gastrointestinal Kit (CD117) positiva no resecable y/o metastásica en pacientes adultos.

IMATINIB KEMEX está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea. I

IMATINIB KEMEX también está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+, en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica. No se ha determinado el efecto de IMATINIB KEMEX en el resultado del trasplante de médula ósea.

IMATINIB KEMEX también está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos. En pacientes adultos, la efectividad de IMATINIB KEMEX se basa en las



LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTA
SULLRADO



LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

570



tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en leucemia mieloide crónica y en las tasas de respuesta objetiva en tumores del estroma gastrointestinal. La experiencia con IMATINIB KEMEX en niños con leucemia mieloide crónica es muy limitada. No existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para ninguna de las dos enfermedades.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imatinib

Sólo le recetará Imatinib un médico con experiencia en medicamentos oncológicos para tratar el cáncer de células sanguíneas o los tumores sólidos.

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

No tome Imatinib:

- Si es alérgico al Imatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

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

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Imatinib:

- si tiene o ha tenido algún problema de hígado, riñón o corazón.

- si está tomando un medicamento que contiene levotiroxina porque le han extirpado la glándula tiroides.

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Imatinib.

Durante el tratamiento con Imatinib, informe a su médico inmediatamente si aumenta de peso muy rápidamente. Imatinib puede causar retención de agua en el cuerpo (retención de líquidos grave).

Mientras esté tomando Imatinib, su médico le controlará regularmente si el medicamento está actuando.

También se le realizarán análisis de sangre y será pesado regularmente.

Niños y adolescentes

Imatinib es también un tratamiento para niños con LMC. No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad. La experiencia en niños con LLA Ph-positivo es limitada y la experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC es muy limitada.

Algunos niños y adolescentes que toman Imatinib pueden tener un crecimiento más lento de lo normal.

Interacción de Imatinib con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta (como paracetamol) e incluso los medicamentos a base de plantas medicinales (como Hierba de San Juan). Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Imatinib cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Imatinib, conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Imatinib sea menos efectivo. Imatinib puede producir el mismo efecto a otros medicamentos. Informe a su

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO A. RÖTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

5731



médico si está utilizando medicamentos que previenen la formación de coágulos en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No está recomendado el uso de Imatinib durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, ya que puede causar un daño a su bebé. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Imatinib durante el embarazo.
- Se recomienda a las mujeres que pudiesen quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.
- No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Imatinib.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando Imatinib deberán consultarlo con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Puede sufrir mareos o somnolencia o visión borrosa mientras está tomando este medicamento. Si los sufre, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

3. Cómo tomar Imatinib

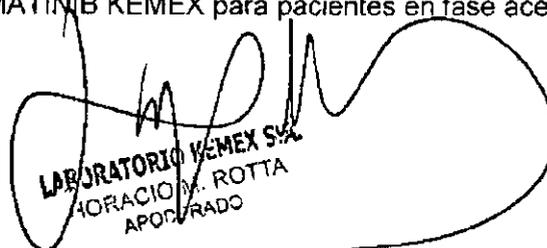
Su médico le ha prescrito Imatinib porque sufre una enfermedad grave. Imatinib puede ayudarle a combatir esta enfermedad. Sin embargo, siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Es importante que lo haga durante el tiempo que se lo indique su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico. No deje de tomar Imatinib a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento como le ha recetado su médico o piensa que no necesita tomarlo durante más tiempo, contacte con su médico inmediatamente.

Qué cantidad tomar de Imatinib

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica o con tumores del estroma gastrointestinal. Para dosis distintas de 400mg y 800mg (véase la recomendación posológica siguiente). La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, con alimentos y un gran vaso de agua, para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. La dosis diaria puede darse en una sola toma al día o dividida en dos administraciones, una por la mañana y una por la noche. Para los pacientes incapaces de tragar, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso de agua mineral o de zumo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100mg y 200ml para un comprimido de 400mg) y removerse con una cuchara.

Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología para leucemia mieloide crónica: la dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica es de 400mg/día. La dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes en fase acelerada es de 600mg/día.


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
C.I. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

5731



La dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes en crisis blástica es de 600mg/día.

Posología para tumores del estroma gastrointestinal: la dosis recomendada de IMATINIB KEMEX para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal maligno no resecable y/o metastásico es de 400mg/día. Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400mg a 600mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis. Actualmente no se dispone de datos basados en una resección gastrointestinal previa que apoyen las recomendaciones posológicas específicas para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

Uso en pediatría: no existe experiencia en el uso de IMATINIB KEMEX en niños menores de 3 años de edad. La experiencia con IMATINIB KEMEX en la población pediátrica con ambas patologías está limitada a unos pocos casos. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica: no hay experiencia en niños o adolescentes con tumores del estroma gastrointestinal.

Insuficiencia hepática: dado que no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con función hepática reducida, no puede darse una recomendación específica sobre el ajuste de dosis. Como imatinib es metabolizado principalmente por el hígado, se espera que la exposición a IMATINIB KEMEX aumente si la función hepática está deteriorada. IMATINIB KEMEX debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia renal: no se han realizado ensayos clínicos con IMATINIB KEMEX en pacientes con función renal reducida (los ensayos excluyeron a pacientes con concentración de creatinina sérica más de dos veces el límite superior del rango normal). Imatinib y sus metabolitos no se excretan de forma significativa por vía renal. No se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento renal de imatinib es despreciable. Sin embargo, se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal severa.

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

Cuándo y cómo tomar Imatinib

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

- **Tráguese los comprimidos con un gran vaso de agua.** No abra ni triture los comprimidos a menos que tenga dificultad para tragarlos (por ejemplo, en niños).

Durante cuánto tiempo tomar Imatinib

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

Si toma más Imatinib del que debe

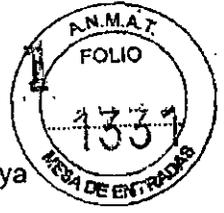
Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, hable con su médico **inmediatamente**. Puede requerir atención médica. Lleve el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Imatinib

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APUDKALD

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
E.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

573



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

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

3. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos son normalmente de leves a moderados. Estos efectos adversos pueden aparecer con unas determinadas frecuencias, que se definen del siguiente modo:

- Muy frecuentes: pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes.
- Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.
- Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.
- Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes.
- Muy raras: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes.
- Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

Efectos adversos muy frecuentes o frecuentes:

- Rápido aumento de peso. Imatinib puede provocar que su cuerpo retenga agua (retención grave de líquidos).
- Signos de infección tales como fiebre, escalofríos severos, dolor de garganta o úlceras en la boca. Imatinib puede reducir el número de células blancas de la sangre, por tanto puede sufrir infecciones más fácilmente.
- Sangrado o aparición de moratones de forma inesperada (cuando no ha sufrido ninguna herida).

Efectos adversos poco frecuentes o raros:

- Dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular (signos de problemas en el corazón).
- Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).
- Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).
- Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).
- Erupción, enrojecimiento de la piel, con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).
- Dolor abdominal grave, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).
- Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14127
DIRECTORA TÉCNICA



- Náuseas, con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).
- Dolor de cabeza grave, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de conciencia (signos de problemas en el sistema nervioso como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).
- Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor en los ojos o trastornos en la visión.
- Dolor en la cadera o dificultad al caminar.
- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Reynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades de audición.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardíaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moratones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-marronoso, dolor o debilidad en los músculos (signos de problemas musculares).
- Dolor en la pelvis, algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en los ovarios o el útero).
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p.ej. niveles elevados de potasio, ácido úrico y fósforo y bajos niveles de calcio en la sangre).
- Si sufre alguna de las alteraciones anteriores, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos pueden incluir:

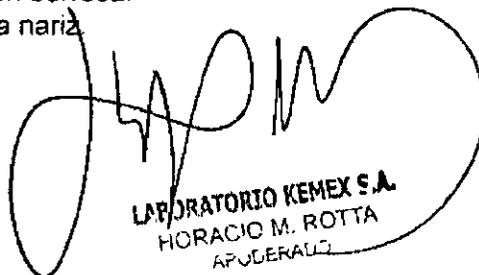
Efectos adversos muy frecuentes:

- Dolor de cabeza o sensación de cansancio
- Náuseas, vómitos, diarrea o indigestión.
- Erupción.
- Calambres musculares o dolor en las articulaciones, músculos o huesos.
- Inflamaciones tales como tobillos u ojos hinchados.
- Aumento de peso.

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

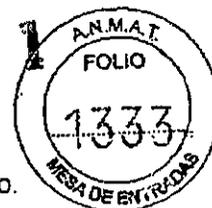
Efectos adversos frecuentes:

- Anorexia, disminución de peso o alteración del sentido del gusto.
- Sensación de cansancio o debilidad.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Lagrimeo de los ojos con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis), ojos llorosos o visión borrosa.
- Sangrado de la nariz.


 LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APUDERALO


 LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 N.N. 14071
 DIRECTORA TECNICA

5731



- Dolor o hinchazón en el abdomen, flatulencia, ardor de estómago o estreñimiento.
- Picor.
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Adormecimiento de las manos o los pies.
- Úlceras en la boca.
- Dolor en las articulaciones con hinchazón.
- Boca seca, sequedad de la piel o sequedad de los ojos.
- Disminución o aumento de la sensibilidad de la piel.
- Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.

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

Frecuencia no conocida:

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

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Imatinib

Conservar a no más de 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

CERTIFICADO N°.....

IMATINIB KEMEX 100 mg: Envases conteniendo 30, 48 60, 96 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas para uso Hospitalario exclusivo

IMATINIB KEMEX 400 mg: Envases conteniendo 30, 48 60, 96 100, 120 y 180 comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas para uso Hospitalario exclusivo

Titular: Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446 /54
(C1417DXH) CABA

Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469, Beccar,
Provincia de Buenos Aires


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTA
APODERADO


LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
N.º 14071
DIRECTORA TÉCNICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010350-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5731**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO KEMEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMATINIB KEMEX.

Nombre/s genérico/s: IMATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN HASTA GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO).

LABORATORIO KEMEX S.A., NAZARRE 3446, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONCIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: IMATINIB KEMEX.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRONICA CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN CRISIS BLASTICA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE ACELERADA. NEOPLASIA DE ESTROMA GASTROINTESTINAL KIT (CD117) POSITIVA NO RESECABLE Y/O METASTASICA EN PACIENTES ADULTOS. IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)(BCR-ABL) DE DIAGNOSTICO RECIENTE PARA LOS QUE NO SE CONSIDERA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PH+, EN FASE CRONICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA, O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA. NO SE HA DETERMINADO EL EFECTO IMATINIB EN EL RESULTADO DEL TANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MALIGNOS NO RESECABLES Y/O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. EN PACIENTES ADULTOS, LA ACTIVIDAD DE IMATINIB SE BASA EN LAS TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENICA GLOBALES

MA



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

Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESION EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA Y EN LAS TASA DE RESPUESTA OBJETIVA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. LA EXPERIENCIA CON IMATINIB EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ES MUY LIMITADA. NO EXISTEN ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN EL BENEFICIO CLINICO O EL AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA PARA NINGUNA DE LAS DOS ENFERMEDADES

Concentración/es: 119.5 mg de IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 119.5 mg (EQUIVALENTE A 100 mg DE IMATINIB BASE).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, TALCO 16.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.25 mg, METILPARABENO 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.9 mg, CROSPVIDONA 12.5 mg, HIPROMELOSA 3.25 mg, LACTOSA MICRONIZADA 1.56 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 75.5 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIPROPILENO BLANCO, BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, 96 COMPRIMIDOS

MA



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

RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMATINIB KEMEX.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: IMATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRONICA CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN CRISIS BLASTICA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE ACELERADA. NEOPLASIA DE ESTROMA GASTROINTESTINAL KIT (CD117) POSITIVA NO RESECABLE Y/O METASTASICA EN PACIENTES ADULTOS. IMATINIB ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE

MH



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

CRONICA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)(BCR-ABL) DE DIAGNOSTICO RECIENTE PARA LOS QUE NO SE CONSIDERA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PH+, EN FASE CRONICA TRAS EL FALLO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA, O EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA. NO SE HA DETERMINADO EL EFECTO IMATINIB EN EL RESULTADO DEL TANSPLANTE DE MEDULA OSEA. IMATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MALIGNOS NO RESECABLES Y/O METASTASICOS KIT (CD117) POSITIVOS. EN PACIENTES ADULTOS, LA ACTIVIDAD DE IMATINIB SE BASA EN LAS TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENICA GLOBALES Y EN LA SUPERVIVENCIA SIN PROGRESION EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA Y EN LAS TASA DE RESPUESTA OBJETIVA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. LA EXPERIENCIA CON IMATINIB EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ES MUY LIMITADA. NO EXISTEN ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN EL BENEFICIO CLINICO O EL AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA PARA NINGUNA DE LAS DOS ENFERMEDADES

Concentración/es: 478 mg DE IMATINIB MESILATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE IMATINIB BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IMATINIB MESILATO 478 MG. (EQUIVALENTE A 400 mg DE

C/H



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

IMATINIB BASE).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg, TALCO 62 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.48 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105 mg, METILPARABENO 0.15 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.24 mg, POLIETILENGLICOL 8000 2.7 mg, CROSPVIDONA 50 mg, HIPROMELOSA 9.75 mg, LACTOSA MICRONIZADA 4.68 mg, MANITOL COMPRESION DIRECTA 302 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIPROPILENO BLANCO, BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 48, 60, Y 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA VENTA AL PÚBLICO, Y ENVASES CONTENIENDO 100, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Se extiende a LABORATORIO KEMEX S.A. el Certificado N° **57255**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 06 SEP 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5731

↩


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.