



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-11773602-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-11773602-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAGONIB / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IMATINIB 100 y 400 mg (COMO MESILATO); aprobado por Certificado N° 53.186.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada TAGONIB / IMATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IMATINIB 100 y 400 mg (COMO MESILATO); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-44235920-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-44235479-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de rótulos primarios obrantes en los documentos: IF-2024-44315978-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-44315859-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rótulos secundarios obrantes en los documentos: IF-2024-44315713-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-44315596-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.186, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-11773602-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.23 14:58:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 14:58:30 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

TAGONIB 100 - 400

IMATINIB 100 mg - 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

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, farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas 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 Tagonib y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tagonib
3. Cómo tomar Tagonib
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tagonib
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tagonib y para qué se utiliza

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

Imatinib es un tratamiento para adultos y niños para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC).** La leucemia es un cáncer de las células blancas de la

sangre. Estas células blancas normalmente ayudan al cuerpo a combatir infecciones.

Leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia en la que unas células blancas anormales (llamadas células mieloides) empiezan a crecer sin control.

- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph-positivo).

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

Imatinib también es un tratamiento para adultos para:

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

- Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC).

Estas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Imatinib inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). GIST es un cáncer del estómago e intestino. Se origina por un crecimiento celular incontrolado de los tejidos de soporte de estos órganos.

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

Imatinib inhibe el crecimiento de estas células.

En el resto de este prospecto se utilizan estas abreviaturas al referirse a estas enfermedades.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tagonib

Sólo le recetará Imatinib un médico con experiencia en medicamentos 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 alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición del 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 alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que Imatinib podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

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

Es posible que aumente su sensibilidad al sol mientras esté tomando Imatinib. Es importante que cubra las zonas de la piel que estén expuestas al sol y utilice protector solar de protección alta.

Estas precauciones también aplican a los niños.

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 3 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.

El médico controlará el crecimiento en visitas periódicas.

Otros medicamentos y Imatinib

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar 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 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, cree que podría estar embarazada o tiene intención demquedarse 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 y durante los 15 días tras interrumpir el tratamiento.
- No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con imatinib y durante los 15 días tras interrumpir el tratamiento, ya que podría perjudicar a su bebé.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando imatinib deben 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 Tagonib

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

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

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

Qué cantidad tomar de Tagonib

Uso en adultos

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

- Si usted está siendo tratado de LMC:

Dependiendo de su situación, la dosis inicial normal es de 400 mg o 600 mg:

- **400 mg**, es decir, un comprimido **una vez** al día.

- **600 mg**, es decir, un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg **una vez** al día.

- Si usted está siendo tratado de GIST:

La dosis inicial es 400 mg, es decir un comprimido **una vez** al día.

Para LMC y GIST, su médico puede prescribirle una dosis superior o inferior dependiendo de cómo responda al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg (2 comprimidos), debe tomar un comprimido por la mañana y un segundo comprimido por la noche.

- Si está siendo tratado de LLA Ph-positivo:

La dosis inicial es de 600 mg, es decir, un comprimido de 400 mg más 2 comprimidos de 100 mg **una vez** al día.

- Si está siendo tratado de SMD/SMP:

La dosis inicial es de 400 mg, es decir, un comprimido **una vez** al día.

- Si está siendo tratado de SHE/LEC:

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

- Si está siendo tratado de DFSP:

La dosis es de 800 mg al día (2 comprimidos), es decir, un comprimido por la mañana y un segundo comprimido por la noche.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántos comprimidos de Imatinib debe administrar al niño. La cantidad de Imatinib administrada dependerá de la situación del niño, peso corporal y altura. La dosis total diaria en niños no debe superar los 800 mg en LMC y 600 mg en LLA Ph+. El tratamiento puede darse al niño una vez al día o, alternativamente, la dosis puede repartirse en dos tomas (la mitad por la mañana y la mitad por la noche).

Cuándo y cómo tomar Tagonib

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

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

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

Utilice aproximadamente 100 ml para cada comprimido de 100 mg y 200 ml para cada comprimido de 400 mg. Remover con una cuchara hasta que los comprimidos se hayan disuelto completamente.

Una vez se haya disuelto el comprimido, beber inmediatamente todo el contenido del vaso.

Pueden quedar restos del comprimido disueltos en el fondo del vaso.

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 toma más Imatinib del que debe, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.”

Si olvidó tomar Imatinib

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si ya casi es el momento de la próxima dosis, no tome la que se olvidó,

- Entonces continúe con la pauta normal.

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

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

4. 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.

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

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes) **o frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- 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).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) **o raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

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

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

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

- 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).

- Bultos rojos dolorosos en la piel, dolor en la piel, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso debajo de 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).

- Sensación de mareo (náuseas) con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).

- Dolor de cabeza fuerte, 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, sangrado en los ojos.
- Dolor en los huesos o articulaciones (signos de osteonecrosis).
- Ampollas en la piel o en las membranas mucosas (signos de pénfigo).
- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades para oír.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardíaco alterado (signos de cambio en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moretones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color rojo-marrón, 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 calcio y bajos niveles de fósforo en la sangre).
- Coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

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

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

Otros efectos adversos pueden incluir:

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, durante el tratamiento con Imatinib o al interrumpir el tratamiento.
- Inflamaciones tales como tobillos u ojos hinchados.
- Aumento de peso.

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

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.
- 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.**

Poco frecuentes

- Tos, secreción o taponamiento en la nariz, sensación de pesadez o dolor al presionar el área de los ojos o a los lados de la nariz, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, con o sin dolor de cabeza (signos de infección del tracto respiratorio superior).

- Dolor de cabeza intenso, como un dolor punzante o una sensación pulsante, generalmente en un lado de la cabeza y, a menudo, acompañado por náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz o al sonido (signos de migraña).
- Síntomas gripales (gripe).
- Dolor o sensación de ardor al orinar, fiebre, dolor en la ingle o en la pelvis, orina turbia o de color rojo parduzco (signos de infección del tracto urinario).
- Dolor e hinchazón de las articulaciones (signos de artralgia).
- Una sensación constante de tristeza y de pérdida de interés, que interrumpe poder llevar una vida normal (signos de depresión).
- Una sensación de aprensión y preocupación junto con síntomas físicos como palpitaciones, sudoración, temblores, sequedad de boca (signos de ansiedad).
- Adormecimiento/somnolencia/sueño excesivo.
- Temblores o movimientos involuntarios (temblor).
- Daños en la memoria.
- Necesidad de no parar de mover las piernas (síndrome de las piernas inquietas).
- Escuchar ruidos (p. ej. timbres, zumbidos) en los oídos que no provienen del exterior (tinnitus).
- Presión arterial alta (hipertensión).
- Eructos o gases.
- Inflamación de los labios.
- Dificultad para tragar.
- Aumento de la sudoración.
- Decoloración de la piel.
- Uñas quebradizas.
- Granos rojizos o espinillas alrededor de la raíz del cabello, posiblemente con dolor, picor o sensación de ardor (signos de inflamación de los folículos pilosos, también llamada foliculitis).
- Erupción cutánea con descamación o pelado de la piel (dermatitis exfoliativa).
- Crecimiento del pecho (puede ocurrir en hombres o mujeres).
- Dolor sordo y/o sensación de pesadez en los testículos o bajo vientre, dolor al orinar, al tener relaciones sexuales o al eyacular, sangre en la orina (signos de edema en los testículos).
- Incapacidad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).
- Periodos menstruales intensos o irregulares.

- Dificultad para lograr/mantener la excitación sexual.
- Disminución del deseo sexual.
- Dolor en los pezones.
- Sensación general de malestar (malestar general).
- Infecciones virales como herpes labial.
- Dolor en la parte inferior de la espalda como resultado de un trastorno renal.
- Mayor frecuencia de orinar.
- Aumento del apetito.
- Dolor o sensación de ardor en la parte superior del abdomen y/o en el pecho (ardor de estómago), náuseas, vómitos, reflujo ácido, sensación de plenitud e hinchazón, heces de color negro (signos de úlcera de estómago).
- Rigidez en las articulaciones o músculos.
- Resultados anormales de pruebas de laboratorio.

Raros

- Confusión.
- Decoloración de las uñas.

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.
- Lesiones en la piel dolorosas y/o con ampollas
- Retraso en el crecimiento de niños y adolescentes.

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina, Tel. 03327 452629, Internos 104-109. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”

5. Conservación de Tagonib

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

No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el empaque.

6) Contenido del envase e información adicional

Tagonib 100: envases con 24, 30, 48, 60, 96,120 y1 80 comprimidos recubiertos

Tagonib 400: envases con 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos

Composición:

Tagonib 100

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 100 mg

Excipientes: Manitol 75,5 mg, Crospovidona 12,5 mg, Talco 16,5 mg, Estearato de magnesio 2,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,25 mg, Hipromelosa 3,25 mg, Lactosa 1,56 mg, Polietilenglicol 8000 0,9 mg, Dióxido de titanio 0,16 mg, Óxido de hierro amarillo 0,08 mg, Metilparabeno 0,05 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 260 mg

Tagonib 400

Cada comprimido recubierto contiene

Imatinib (como mesilato) 400 mg

Excipientes: Manitol 300 mg, Crospovidona 50 mg, Talco 62,01 mg, Estearato de magnesio 10,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, Hipromelosa 9,71 mg, Lactosa 4,78 mg, Polietilenglicol 8000 2,65 mg, Dióxido de titanio 0,48 mg, Óxido de hierro amarillo 0,24 mg, Metilparabeno 0,13 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 1030 mg

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 53.186

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar), Provincia de Buenos Aires

Tel: 03327 452629- Internos 104-109

www.microsulesargentina.com.ar

Elaboración: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469-Beccar- Pdo. San Isidro-
Prov. de Bs. As.

Fecha de última revisión: .../.../...


anmat
SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 11:47:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 11:47:10 -03:00



**Proyecto de prospecto para el profesional de la salud
Industria Argentina**

TAGONIB 100 - 400

IMATINIB

100 mg - 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

Composición:

Tagonib 100

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 100 mg

Excipientes: Manitol 75,5 mg, Crospovidona 12,5 mg, Talco 16,5 mg, Estearato de magnesio 2,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,25 mg, Hipromelosa 3,25 mg, Lactosa 1,56 mg, Polietilenglicol 8000 0,9 mg, Dióxido de titanio 0,16 mg, Óxido de hierro amarillo 0,08 mg, Metilparabeno 0,05 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 260 mg

Tagonib 400

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 400 mg

Excipientes: Manitol 300 mg, Crospovidona 50 mg, Talco 62,01 mg, Estearato de magnesio 10,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, Hipromelosa 9,71 mg, Lactosa 4,78 mg, Polietilenglicol 8000 2,65 mg, Dióxido de titanio 0,48 mg, Óxido de hierro amarillo 0,24 mg, Metilparabeno 0,13 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 1030 mg

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa. **Código ATC:** LO1XE01

Indicaciones:

Tagonib está indicado para el tratamiento de:

- adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), 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,
- adultos y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica,
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia,
- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia,
- pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR),
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α ,
- pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

No se ha determinado el efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea.

Tagonib está indicado para

- el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.

- el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

En pacientes adultos y pediátricos, la efectividad de imatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta en pacientes adultos con GIST y DFSP no resecable y/o metastásico y en la supervivencia libre de recurrencia en adyuvancia de GIST. La experiencia con imatinib en pacientes con SMD/SMP asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR es muy limitada.

Excepto en LMC de diagnóstico reciente en fase crónica, no existen ensayos controlados que demuestren el beneficio clínico o el aumento de la supervivencia para estas enfermedades.

Acción farmacológica:

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe la tirosina quinasa Bcr-Abl, en forma potente, en los niveles *in vitro*, celular e *in vivo*.

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

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

In vivo, Imatinib inhibe el crecimiento de células tumorales Bcr-Abl mieloides murina transfectadas, como así también las líneas Bcr-Abl leucemia positivas derivadas de pacientes con LMC, en crisis blástica.

Además, Imatinib es un inhibidor del receptor tirosinasa para el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP) y el factor de células tallo (FCT), c-kit, e inhibe los eventos celulares mediados por ambos. *In vitro*, Imatinib inhibe la proliferación e induce apoptosis en células tumorales estromales

gastrointestinales (GIST), que expresan una mutación de activación de c-kit.

Propiedades farmacocinéticas:

Farmacocinética de imatinib

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Los resultados *in vitro* mostraron que el CYP3A4 fue el principal enzima humano del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie

de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, amfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (IC50 50 µM) y fluconazol (IC50 118 µM) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica. *In vitro* imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores Ki en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 µmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2–4 µmol/l, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los medicamentos administrados conjuntamente. Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 (Ki = 34,7 µM). Este valor Ki es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

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

Farmacocinética plasmática

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

Farmacocinética en pacientes con GIST

En pacientes con GIST la exposición en el estado estacionario fue 1,5 veces superior a la observada en los pacientes con LMC a la misma dosis (400 mg al día). En base al análisis farmacocinético poblacional preliminar en pacientes con GIST, se hallaron tres variables (albúmina, leucocitos y bilirrubina) que

presentaban una relación estadísticamente significativa con la farmacocinética de imatinib. Los bajos valores de albúmina causaron un aclaramiento reducido (CL/f) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL/f. No obstante, estas asociaciones no resultan suficientemente pronunciadas para garantizar un ajuste de la dosis. En esta población de pacientes, la presencia de metástasis hepáticas podría conducir potencialmente a una insuficiencia hepática y a una disminución del metabolismo.

Farmacocinética de la población

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

Farmacocinética en niños

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

En base al análisis farmacocinético de la población agrupada en pacientes pediátricos con alteraciones hematológicas (LMC, LLA Ph+, u otras alteraciones hematológicas tratadas con imatinib), el aclaramiento de imatinib aumenta con el aumento del área de superficie corporal (ASC). Tras la corrección del efecto del ASC, otras características demográficas como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de imatinib. El análisis confirmó que la exposición de imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg

una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

Disfunción orgánica

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de imatinib fue evaluado en ratas, perros, monos y conejos.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples revelaron cambios hematológicos de leves a moderados en ratas, perros y monos, acompañados por cambios en la médula ósea de ratas y perros.

El hígado fue un órgano diana en ratas y perros. En ambas especies se observaron aumentos de leves a moderados en las transaminasas y leves descensos en el colesterol, triglicéridos y niveles totales de proteínas y albúmina. No se observaron cambios histopatológicos en el hígado de rata. Se observó toxicidad hepática severa en perros tratados durante 2 semanas, con una elevación de los enzimas hepáticos, necrosis hepatocelular, necrosis del conducto biliar e hiperplasia del conducto biliar.

Se observó toxicidad renal con mineralización focal, dilatación de los túbulos renales y nefrosis tubular en monos tratados durante 2 semanas. En varios de estos animales se observaron aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la

creatinina. En un estudio de 13 semanas en ratas, a dosis > 6 mg/kg se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios. En el tratamiento crónico con imatinib se observó un aumento de la tasa de infecciones oportunistas.

En un estudio de 39 semanas con monos, no se estableció el NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) a la dosis más baja de 15 mg/kg (aproximadamente un tercio de la dosis humana máxima de 800 mg en base a la superficie corporal). En estos animales el tratamiento produjo un empeoramiento de infecciones maláricas normalmente suprimidas.

Imatinib no se consideró genotóxico cuando se probó en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (test de Ames), en un ensayo de células de mamífero *in vitro* (linfoma de ratón) y en una prueba *in vivo* de micronúcleo de rata. Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos para imatinib en una prueba de células de mamífero *in vitro* (ovario de hámster chino) para clastogenicidad (aberración cromosómica) en presencia de activación metabólica. Dos productos intermedios del proceso de fabricación, que también están presentes en el producto final, son positivos para la mutagénesis en el test de Ames. Uno de estos productos intermedios también fue positivo en el ensayo de linfoma de ratón.

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

En un estudio oral de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se observaron pérdidas vaginales de sangre en el grupo de 45 mg/kg/día en el día 14 o el día 15 de gestación. A la misma dosis, el número de crías nacidas muertas, así como las que murieron entre los días 0 y 4 del postparto aumentó. En las crías F1, al mismo nivel de dosis, los pesos corporales medios se redujeron desde el nacimiento hasta el sacrificio terminal y el número de animales que alcanzaron el criterio de separación prepucial disminuyó ligeramente. La fertilidad de F1 no se vio afectada, mientras que a 45 mg/kg/día se observó un número mayor de reabsorciones y un número menor de fetos viables. El nivel de dosis sin efecto observado (NOEL) para los animales maternos y la generación F1 fue 15 mg/kg/día (un cuarto de la dosis humana máxima de 800 mg).

Cuando se administró durante la organogénesis a dosis ≥ 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en ratas.

Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis ≤ 30 mg/kg.

No se identificaron nuevos órganos diana en el estudio de toxicología del desarrollo en ratas jóvenes (día 10 a 70 postparto) respecto a los órganos diana ya conocidos en ratas adultas. En el estudio de toxicología juvenil se observaron efectos sobre el crecimiento, retraso en la apertura vaginal y la separación prepucial a aproximadamente 0,3 a 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m². Además, se observó mortalidad en animales jóvenes (alrededor de la fase de destete) a aproximadamente 2 veces la exposición pediátrica media a la dosis más alta recomendada de 340 mg/m².

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a las que se administró imatinib a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día se observó una reducción de la longevidad estadísticamente significativa en machos a 60 mg/kg/día y en hembras a ≥ 30 mg/kg/día. El examen histopatológico de los animales muertos reveló, como principales causas de muerte o razones para el sacrificio, cardiomiopatía (ambos sexos), nefropatía progresiva crónica (hembras) y papiloma de la glándula del prepucio. Los órganos diana de cambios

neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, la glándula del prepucio y del clítoris, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, glándulas adrenales y el estómago no glandular.

El papiloma/carcinoma de la glándula del prepucio/clítoris se observó con dosis a partir de 30 mg/kg/día, representando aproximadamente 0,5 ó 0,3 veces la exposición diaria en el hombre (basada en el AUC) a 400 mg/día u 800 mg/día, respectivamente, y 0,4 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día. Los niveles sin efectos observados fueron 15 mg/kg/día. El adenoma/carcinoma renal, el papiloma de la vejiga urinaria y la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las glándulas adrenales y los papilomas/carcinomas del estómago no glandular se observaron a 60 mg/kg/día, representando aproximadamente 1,7 ó 1 veces la exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día ó 800 mg/día, respectivamente, y 1,2 veces la exposición diaria en niños (basada en el AUC) a 340 mg/m²/día.

Los niveles sin efectos observados (NOEL) fueron 30 mg/kg/día.

Todavía no se ha aclarado el mecanismo ni la relevancia para el hombre de estos hallazgos en el estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

Lesiones no neoplásicas no identificadas en estudios preclínicos anteriores fueron el sistema cardiovascular, páncreas, órganos endocrinos y dientes. Los cambios más importantes incluyeron hipertrofia cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales.

Posología - Modo de administración:

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

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

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Se debe administrar la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en LCM en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20% plaquetas > 100 x 10⁹/l.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < > 100 x 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

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

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

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg o 800 mg en pacientes en fase crónica de la enfermedad, o de 600 mg hasta un máximo de 800 mg (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en pacientes en fase acelerada o con crisis blástica, se pueden considerar en ausencia de reacciones adversas graves y neutropenia o trombocitopenia graves no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la

enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LMC en niños

La dosificación en niños se debe basar en la superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda una dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento se puede administrar una vez al día o, alternativamente, se puede dividir la dosis en dos administraciones - una por la mañana y otra por la noche. La recomendación posológica se basa actualmente en un número pequeño de pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia graves no relacionados con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento, si no se consigue una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de respuesta hematológica y/o citogenética alcanzada previamente. Debido a la posibilidad de un aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis superiores, los pacientes deben ser estrechamente controlados tras la escalada de dosis.

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

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

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

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m^2). Se recomienda la dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP

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

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

Posología para SHE/LEC

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

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

El tratamiento se debe prolongar mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para GIST

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con GIST maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día.

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg ó 800 mg en pacientes que muestran progresión con la dosis menor.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos en pacientes con GIST, el tratamiento con imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración del tratamiento era de 7 meses de mediana (7 días a 13 meses). No ha sido investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de alcanzar una respuesta.

La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección del GIST. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento. La duración del tratamiento en el ensayo clínico que apoya esta indicación fue de 36 meses

Posología para DFSP

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

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de imatinib, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento se puede reanudar según corresponda dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, imatinib se debe interrumpir hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con imatinib se puede entonces continuar a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis se debe reducir de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m²/día.

Reacciones adversas hematológicas

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

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (antes de la reacción adversa).
LMC fase crónica SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400 mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (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 imatinib a la dosis reducida de 300 mg.
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con imatinib a la dosis previa (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 imatinib a la dosis reducida de $260 \text{ mg}/\text{m}^2$.

LMC fase acelerada y en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	a RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $0,5 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, reducir la dosis de imatinib a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y no está relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas RAN $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²)	a RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de imatinib a 260 mg/m². 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m². 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m².
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reanudar imatinib a 600 mg. 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 imatinib a la dosis reducida de 400 mg.

RAN= recuento absoluto de neutrófilos

^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ en menores de 1 año de edad (ver sección 5.1). La experiencia en niños con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC es muy limitada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de imatinib en niños menores de 18 años con SMD/SMP, DFSP, GIST y SHE/LEC en los ensayos clínicos, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática: imatinib es metabolizado principalmente por el hígado. Los pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios. La dosis se puede reducir en caso que no sea bien tolerada.

Clasificación de la función hepática:

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

LSNI = límite superior normal institucional

AST = aspartato aminotransferasa

Insuficiencia renal: los pacientes con alteración renal o en diálisis deberán recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg diarios como dosis inicial. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda precaución. La dosis se puede reducir en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis se puede aumentar por falta de eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en pacientes 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:

Está contraindicado para aquellos pacientes hipersensibles al Imatinib y/o algunos de los excipientes indicados en su composición.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Hipotiroidismo

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

Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática

(leve, moderada o grave) se deben monitorizar cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos. Se debe tener en cuenta que los pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Se debe monitorizar estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas.

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención grave de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib. Por tanto es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Se debe estudiar cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, se deben llevar a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se debe

evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se debe considerar, por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento se debe considerar el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con GIST 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 GIST, se deberán aplicar prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia poscomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Imatinib.

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo

insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

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

Riego de Fototoxicidad

Se debe evitar o minimizar la exposición directa al sol debido al riesgo de fototoxicidad asociada al tratamiento con Imatinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas tales como ropa protectora y uso de cremas con protector solar alto en las partes expuestas.

Microangiopatía trombótica

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se asocian a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo los informes de casos individuales de imatinib (ver sección 4.8). Si en un paciente en tratamiento con imatinib aparecen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados a MAT, se debe interrumpir el tratamiento y hacer una evaluación exhaustiva de MAT, incluyendo la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti- ADAMTS13. Si los anticuerpos anti-ADAMTS13 se elevan cuando hay una baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con imatinib.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib se deben realizar regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC 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 LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El

tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida, tal como se recomienda en posología.

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

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deben recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave se deben tratar con precaución. La dosis se puede reducir si no es bien tolerada.

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente

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

Hipersensibilidad a lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y pre adolescentes tratados con imatinib. En un estudio observacional de LMC en población pediátrica, se notificó una disminución estadísticamente significativa (pero de poca relevancia clínica) en las puntuaciones medias de la desviación estándar de altura después de 12 y 24 meses de tratamiento en dos pequeños subgrupos, independientes del estado de pubertad o del género. Se

recomienda un control estrecho del crecimiento de los niños que reciben tratamiento con imatinib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej.: inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) pueden 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 conjuntamente con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib:

La concentración de Imatinib puede disminuir debido al aumento de su metabolismo, en presencia de medicamentos que inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4, ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan. En los pacientes en que la rifampicina u otros inductores de CYP3A4 estén indicados, se han de considerar otras opciones terapéuticas con un menor potencial de inducción enzimática.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento

previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de imatinib, representa una reducción en la $C_{máx}$, y $AUC(0-\infty)$ de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Se observaron unos resultados similares en pacientes con gliomas malignos tratados con imatinib mientras tomaban medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína. El AUC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos a los que imatinib puede alterar su concentración plasmática
Imatinib aumenta la $C_{máx}$ y AUC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que imatinib inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre imatinib con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej.: ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina). Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej.: triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

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

In vitro, imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. Las dosis de imatinib de 400 mg dos veces al día mostraron un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del AUC de metoprolol de aproximadamente un 23% (IC 90% [1,16-1,30]). No parecen ser necesarios ajustes de dosis cuando imatinib se administra conjuntamente con sustratos de CYP2D6, sin embargo, se recomienda

precaución para sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico como metoprolol.

En pacientes tratados con metoprolol se debe considerar la supervisión clínica.

In vitro, imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol con un valor K_i de 58,5 micromoles/l. Esta inhibición no se ha observado *in vivo* después de la administración de imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de imatinib y paracetamol.

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

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

Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de imatinib con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+, pero las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y regímenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, p. ej.: hepatotoxicidad, mielosupresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de imatinib en combinación requiere una precaución especial.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos en los 15 días posteriores a la interrupción del tratamiento con imatinib.

Embarazo

Existen datos limitados relativos a la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase poscomercialización, se han notificado abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado imatinib. Sin embargo, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el riesgo para el feto. No se debe utilizar

imatinib durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente ha de ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo se pueden excretar en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, se ha establecido que es de 0,5 para imatinib y 0,9 para el metabolito, sugiriendo una mayor distribución del metabolito en la leche.

Considerando la concentración combinada de imatinib y el metabolito y la cantidad máxima diaria de toma de leche por parte de los lactantes, la exposición total se espera que sea baja (~10% de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento ni en los 15 días posteriores a la interrupción del tratamiento con imatinib.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las

reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

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

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3/4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales pueden ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas más comúnmente ($\geq 10\%$) 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 graves y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de imatinib.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con

LLA Ph+. La base de datos para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritos 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 y varios 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 a la seguridad.

Reacciones adversas

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1: Resumen de Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B ¹¹
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras:</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras</i>	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras</i>	Hipercalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida</i>	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras</i>	Catarata, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuente</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva ³ , edema pulmonar

<i>Raras</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida</i>	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ^{10*} , enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis
<i>Poco frecuentes</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida</i>	Obstrucción ilíaca/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras</i>	Insuficiencia cardíaca ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis,

	hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, paniculitis (incluido eritema nodoso)
<i>Raras</i>	Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), pénfigo*
<i>Frecuencia no conocida</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia ¹² , artralgia, dolor óseo ⁹
<i>Frecuentes</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes</i>	Rigidez de articulaciones y músculos, osteonecrosis*
<i>Raras</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida</i>	Retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras</i>	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes</i>	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina

	sérica
<i>Raras</i>	Aumento de amilasa sérica
<p>* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia poscomercialización con imatinib. Esto incluye notificaciones espontáneas, así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.</p> <p>1 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.</p> <p>2 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.</p> <p>3 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.</p> <p>4 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).</p> <p>5 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.</p> <p>6+7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.</p> <p>8 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.</p> <p>9 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.</p> <p>10 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.</p> <p>11 Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.</p> <p>12 En estudios poscomercialización, se ha observado dolor musculoesquelético durante y después de haber suspendido el tratamiento con imatinib.</p>	

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas ≥ 750 mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenias (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59-64% y 44-63% para neutropenia y

trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1%, respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con imatinib, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

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

Bioquímica

Se observó un aumento severo de las transaminasas ($< 5\%$) o de la bilirrubina ($< 1\%$) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa)

de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a ANMAT - Farmacovigilancia

Sobredosis:

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

Población adulta

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

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

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

8 a 10 g (dosis única): Se han notificado vómitos y dolor gastrointestinal.

Población pediátrica

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea. En caso de sobredosis, el paciente se deberá someter a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones"

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

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

"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"

Presentación:

TAGONIB 100: envases con 24, 30, 48, 60, 96, 120 y 180 comprimidos recubiertos

TAGONIB 400: envases con 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 53.186

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629 int. 104-109

www.microsulesargentina.com.ar

Elaboración: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469-Beccar-
Pdo. San Isidro- Prov. de Bs. As.

Fecha de última revisión: .../.../...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 11:47:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 11:47:32 -03:00



PROYECTO DEL RÓTULO PRIMARIO (BLISTER)

TAGONIB 100
IMATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos
Microsules Argentina

Nº de lote y Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 rot prim 100 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:29 -03:00



PROYECTO DEL RÓTULO PRIMARIO (BLISTER)

TAGONIB 400
IMATINIB 400 mg
Comprimidos recubiertos
Microsules Argentina

Nº de lote y Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 rot prim 400 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:20 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DEL RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 24 comprimidos recubiertos

TAGONIB 100

IMATINIB 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 100 mg

Excipientes: Manitol 75,5 mg, Crospovidona 12,5 mg, Talco 16,5 mg, Estearato de magnesio 2,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,25 mg, Hipromelosa 3,25 mg, Lactosa 1,56 mg, Polietilenglicol 8000, 0,9 mg, Dióxido de titanio 0,16 mg, Óxido de hierro amarillo 0,08 mg, Metilparabeno 0,05 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 260 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

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

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 53186

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629 Int.104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469-Beccar- Pdo. San Isidro- Prov. de Buenos Aires

Nota: este texto se repite en las presentaciones: 30, 48, 60, 96,120 y 180 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 rot sec 100 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:15:09 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DEL RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

TAGONIB 400

IMATINIB 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Imatinib (como mesilato) 400 mg

Excipientes: Manitol 300 mg, Crospovidona 50 mg, Talco 62,01 mg, Estearato de magnesio 10,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, Hipromelosa 9,71 mg, Lactosa 4,78 mg, Polietilenglicol 8000 2,65 mg, Dióxido de titanio 0,48 mg, Óxido de hierro amarillo 0,24 mg, Metilparabeno 0,13 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 1030 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

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

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 53186

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629 Int.104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469-Beccar- Pdo. San Isidro- Prov. de Buenos Aires

Nota: este texto se repite en las presentaciones: 60 y 120 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11773602 rot sec 400 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:59 -03:00