



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12827-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-001163-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001163-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMATINOVA / IMATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg, aprobada por Certificado N° 54.344.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMATINOVA / IMATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IMATINIB 100 mg – 400 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-25464570-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-25464718-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.344, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001163-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:04:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
3071517564
Date: 2017.12.20 09 04:52 -0300



una ABC similar a la de la dosis de 400 y 600 mg en adultos. La comparación de $ABC_{(0-24)}$ del día de comienzo del tratamiento con la observada días después, de administrar el fármaco una vez por día, reveló una acumulación de la droga. La ABC media de imatinib no aumentó en proporción al aumento de dosis.

Insuficiencia Hepática: La exposición media a Imatinib no aumentó en pacientes con varios grados alteración hepática comparada a pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia Renal: Imatinib y sus metabolitos no fueron excretados significativamente vía riñón. 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 aclaramiento del fármaco libre de Imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para Imatinib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con Leucemia mieloide crónica o con tumores del estroma gastrointestinal. Para dosis distintas de 400 mg y 800 mg (véase la recomendación posológica siguiente) se encuentra disponible comprimidos de 100 mg. La dosis prescrita debe ser administrada oralmente, con alimentos y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritación gastrointestinal. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Para los pacientes (niños) incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua mineral o de zumo de manzana. La cantidad requerida comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido. Las mujeres en edad fértil que abran los comprimidos deberán ser advertidas que manejen el contenido con precaución y eviten el contacto de la piel con los ojos o la inhalación. Se deberán lavar las manos inmediatamente después de manipular los comprimidos abiertos.

Posología para Leucemia mieloide crónica en pacientes adultos

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes con Leucemia mieloide crónica en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > $100 \times 10^9 /l$.

La dosis recomendada de IMATINOVA para pacientes en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos $\geq 15\%$ pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos $\geq 30\%$ en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica $\geq 20\%$, plaquetas < $100 \times 10^9 /l$ no relacionados con el tratamiento.

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

Duración del tratamiento: Se aconseja continuar el tratamiento con IMATINOVA hasta la progresión de la enfermedad. No se conoce el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 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 crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia, en las

Farm. Maria Laura Cicillani

IF-2017-25464570-APN-DEMANMAT

Imatinib Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



Posología para SMD/SMP

La dosis recomendada de Imatinova para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día. Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con Imatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). En el momento del análisis, la duración mediana del tratamiento era de 47 meses (24 días – 60 meses).

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de Imatinova es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC. Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Posología para DFSP

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

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa severa no hematológica con el uso de Imatinova, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la severidad inicial de la reacción.

Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Imatinova debería interrumpirse 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 Imatinova puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse 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 disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento si se produce neutropenia y trombocitopenia severas, tal como se indica a continuación.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova 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 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinova a la dosis reducida de 300 mg.
LMC fase crónica pediátrica (a dosis de 340 mg/m ²)	RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir Imatinova hasta que RAN 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reanudar el tratamiento con Imatinova a la dosis previa

Fabi María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada

IF-2017-25464570-AP-PCR-ANMAT
MP 20510 - MN 16841



RAN= Recuento absoluto de neutrófilos
 *Que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

Uso en pediatría:
 No hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años de edad y con LLA Ph+ menores de 1 año de edad. 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 publicados; Por lo tanto, 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 puede reducirse en caso que no sea bien tolerada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOCINETICA).

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 puede reducirse en caso que no sea bien tolerada. Si se tolera, la dosis puede aumentarse por falta de eficacia

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando se administra IMATINOVA con otros medicamentos existe un potencial de interacciones entre fármacos.

Se debe tener precaución al tomar Imatinova con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS), sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p.ej. ciclosporina, pimocida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina,

IF-2017-2546457-AN-PRM-#60NMAT
 Farm. María Laura Cicliani
 Celnova Argentina S.A.
 MP 20510 MN 16841

diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezo nio, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). 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 Imatinova, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH).

Hepatotoxicidad:

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

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

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 observó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han observado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

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

Hemorragia Gastrointestinal:

Fernanda María Laura Cicillani
Directora Ejecutiva de Asesoramiento
Cáncer Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



En pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal no resecable y/o metastásico, se observaron hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. No se han identificado factores predisponentes (por ejemplo: tamaño y localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de Tumor del estroma gastrointestinal, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

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

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.

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

Pruebas de laboratorio:

Durante el tratamiento con Imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Imatinib de pacientes con Leucemia mieloide crónica se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de Leucemia mieloide crónica o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de Leucemia mieloide crónica.

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

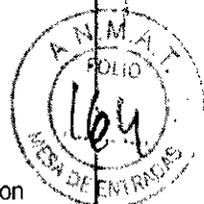
En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes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

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 presentan factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar.

Población pediátrica

Firm. Maria Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.

IF-2017-25464570-APN-DERM-ANMAT



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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de IMATINIB:

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

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de IMATINIB. La administración conjunta de medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a IMATINIB aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. El tratamiento previo con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg seguidos de una dosis única de 400 mg de, representa una reducción en la $C_{máx}$ y $ABC_{(0-inf)}$ de al menos el 54% y 74% de los valores respectivos sin el tratamiento con rifampicina. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e IMATINIB.

Fármacos a los que IMATINOVA puede alterar su concentración plasmática:

IMATINIB aumenta la $C_{máx}$ y ABC medias de simvastatina (sustrato del CYP3A4) 2 y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica que IMATINIB inhibe el CYP3A4. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre **IMATINOVA** con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., ciclosporina o pimozida). **IMATINOVA** puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., triazolol-benzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar ya que la warfarina se metaboliza mediante el CYP2C9.

In vitro, Imatinib inhibe la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP2D6 a concentraciones similares a las que afectan la actividad del CYP3A4. 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 deberá considerarse 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 Imatinova y paracetamol. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use dosis altas de Imatinib y paracetamol de forma concomitante.

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.

Fanni, María Laura Cicliani
Directora Técnica - Apoderada
IF-2017-25464570-9
M.P. 20510 - MN 16841



Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase pos comercialización, ha habido notificaciones de abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres que habían tomado Imatinib. No debe utilizarse Imatinova 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 publicados en dos mujeres en período de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, 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 que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

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 Imatinova deberán consultar con su médico.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en fases avanzadas de leucemia mieloide crónica o tumores del estroma gastrointestinal malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de los efectos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos. Las reacciones adversas fueron similares en pacientes con leucemia mieloide crónica y tumor del estroma gastrointestinal; se observó menor mielosupresión en tumores del estroma gastrointestinal y la hemorragia intraneoplásica sólo fue observada en la población tumores del estroma gastrointestinal.

En los ensayos clínicos publicados en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco 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 fármaco.

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 severos 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.

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
IF-2017-25464570-AR-ANMAT
MP 20510 - MN 16841



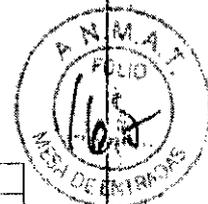
Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritas de forma conjunta como *retención de líquidos*. Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con Imatinib,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

Reacciones adversas:

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

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
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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipocalcemia, 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>	<i>Cefalea(2)</i>
<i>Frecuentes</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuente</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

IF-2017-25464570
 Farm. Maria Laura Ciciliani
 A.B.N. DERM#ANMAT
 Celnova Argentina S.A.
 MP 20510 - MN 16841



<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>	Cataratas, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hemorragia vítrea
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca 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 vasculares (4)	
<i>Frecuentes</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida</i>	Trombosis/embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes</i>	Derrame pleural(5), dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia respiratoria aguda(10), enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal(6)
<i>Frecuentes</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
<i>Poco frecuente</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 ílica/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuente</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras</i>	Insuficiencia hepática(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,

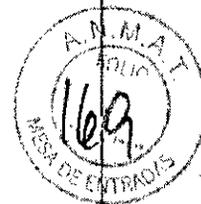
Farm. María Laura Cicliari
 D.E.S.N. D.E.R.M. # 400146
 Celsiva Argentina S.A.
 MP 20610 - MN 16851

AN.M.A.
168
DE ENTRADA

	reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuente</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moretones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
<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)
<i>Frecuencia no conocida</i>	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, queratosis liquenoide, liquen plano, necrosis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo(9)
<i>Frecuentes</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuente</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera, retraso en el crecimiento en niños
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuente</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 frecuente</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 frecuente</i>	Dolor en el pecho, malestar

Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuente</i>	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinofosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras</i>	Aumento de amilasa sérica

Farm. María Laura Cigliani
Directora Técnica Autorizada
Cemova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



- (1) La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.
- (2) La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.
- (3) Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.
- (4) Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).
- (5) El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.
- (6+7) El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.
- (8) Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.
- (9) El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.
- (10) Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

EFFECTOS 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

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

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

IF-2017-25464570-APN-DEMANMAT
Farm. Maria Laura Ciciliani
Directora Técnica y Controlada
Celnova Argentina S.A.
MP 20518 - MN 16841



PRESENTACIONES

Envases conteniendo 100 y 180 comprimidos recubiertos de IMATINOVA 100 mg
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de IMATINOVA 400 mg

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esp. Med. Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado N° 54.344

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Dirección: **Talcahuano 461/63, Villa Martell**, Buenos Aires

Director Técnico: Farm. María Laura Ciciliani.

Elaborado en Laboratorio Eczane Pharma S.A – Laprida, 43, Pcia Buenos Aires

Última actualización: Abril 2017

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada

IF-2017-25464570-APN-DERM-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25464570-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 1163-17-3 Certif 54.344.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.26 08:48:35 -0300

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.26 08:48:34 -0300



Prospecto: información para el usuario
IMATINOVA
IMATINIB 100 MG - IMATINIB 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Imatinova y para qué se utiliza

Imatinova 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.

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

Imatinova 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. Imatinova 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

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica Apoderada
IF-2017-25464718-APN ADERIV/SANMAT
MP 20510 - MN 16841



crecer sin control. Imatinova 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. Imatinova 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 Imatinova o porqué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imatinova

Sólo le recetará Imatinova 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 Imatinova:

- si es alérgico al imatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si este caso le aplica a usted, informe a su médico y no tome Imatinova.

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 Imatinova:

- 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 Imatinova 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 Imatinova.**

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

Mientras esté tomando Imatinova, su médico le controlará regularmente si el medicamento está actuando. También se le realizarán análisis de sangre y será pesado regularmente.

Niños y adolescentes

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

Algunos niños y adolescentes que toman Imatinova pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico controlará el crecimiento en visitas periódicas.

Earm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada

IF-2017-25464718-ANMAT
ANMAT
MESA DE ENTENDIMIENTO



Uso de Imatinova con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta (como paracetamol) e incluso los medicamentos a base de plantas medicinales (como Hierba de San Juan). Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Imatinova cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Imatinova, conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Imatinova sea menos efectivo. Imatinova 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 de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No está recomendado el uso de Imatinova 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 Imatinova durante el embarazo.
- Se recomienda a las mujeres que pudiesen quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.
- No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Imatinova.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando Imatinova deberán consultarlo con su médico.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Imatinova

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

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

No deje de tomar Imatinova 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 Imatinova

Uso en adultos

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Imatinova 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 8 comprimidos **una vez al día**,
 - **600 mg**, es decir 12 comprimidos **una vez al día**.
- **Si usted está siendo tratado de GIST:**

La dosis inicial es 400 mg, es decir 8 comprimidos **una vez al día**.

Fam. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
IF-2017-25464718-ANMAT
MP 20510 - MN 16841



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 (16 comprimidos), debe tomar 8 comprimidos por la mañana y 8 comprimidos por la noche.

- Si está siendo tratado de LLA Ph-positivo:

La dosis inicial es de 600 mg, es decir 12 comprimidos una vez al día.

- Si está siendo tratado de SMD/SMP:

La dosis inicial es de 400 mg, es decir, 8 comprimidos una vez al día.

- Si está siendo tratado de SHE/LEC:

La dosis inicial es de 100 mg, es decir 2 comprimidos una vez al día. Su médico puede decidir aumentar la dosis a 400 mg, es decir, 8 comprimidos una vez al día, dependiendo de cómo responda a su tratamiento.

- Si está siendo tratado de DFSP:

La dosis es de 800 mg al día (16 comprimidos), es decir, 8 comprimidos por la mañana y 8 comprimidos por la noche.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántas comprimidos de Imatinova debe administrar al niño. La cantidad de Imatinova 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 Imatinova

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

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

- Si es incapaz de tragar los comprimidos, puede abrirlas y verter el polvo en un vaso de agua o zumo de manzana.

- Si Ud. es una mujer embarazada o que puede quedar embarazada y trata de abrir los comprimidos, deberá manejar el contenido con precaución con el fin de evitar el contacto con la piel y los ojos o la inhalación. Deberá lavarse las manos inmediatamente después de abrir los comprimidos.

Durante cuánto tiempo tomar Imatinova

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

Si toma más Imatinova del que debe

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

Si olvidó tomar Imatinova

- 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.

Farm. María Laura Cicilliani
Directora Técnica - Apoderada
IF-2017-25464718-APN-DEPM/ANMAT
MP 20510 - MN 16841



- 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).

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 (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

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

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

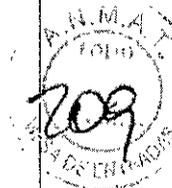
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- 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.**

Fam. Maria Laura Ciciliani
Directora Técnica
Culnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

IF-2017-25909718-APN-DERAM-ANMAT



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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Imatinova

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.
- Conservar a no más de 30°C, en su envase original.
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imatinova 100 mg

- El principio activo es imatinib mesilato. Cada comprimido recubierto de Imatinova contiene 100 mg. Los demás componentes son lactosa; celulosa microcristalina, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, Col. Óxido de hierro amarillo.

Composición de Imatinova 400 mg

- El principio activo es imatinib mesilato. Cada comprimido recubierto de Imatinova contiene 100 mg. Los demás componentes son Celulosa microcristalina, Crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, polímero de butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetilmetacrilato), metil metacrilato) 1:2:1, polietilenglicol, Dióxido de titanio, Col. Óxido de hierro amarillo, Talco.

Contenido del envase

Envases conteniendo 100 y 180 comprimidos recubiertos de IMATINOVA 100 mg
Envases conteniendo 30 comprimidos comprimidos recubiertos de IMATINOVA 400 mg

"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"

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."

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

"Ante cualquier duda consulte a su médico."

Farm. María Laura Cilibiani
Directora Técnica - Apoderada
Imatinova Argentina S.A.
Calle 10510, MN 16841

IF-2017-25464718-APN-DERM#ANMAT



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Esp. Med. Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado N° 54.344

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Dirección: **Talcahuano 461/63, Villa Martelli**, Buenos Aires

Director Técnico: Farm. María Laura Ciciliani.

Elaborado en Laboratorio Eczane Pharma S.A - Laprida, 43, Pcia Buenos Aires

Última actualización: Abril 2017

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
IF-2017-25464718-ARN-DERM#ANMAT
Celnova Argentina S.A.
MP 20810 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25464718-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Octubre de 2017

Referencia: inf pacientes 1163-17-3 Certif 54.344.

El documento fue importado por el sistema GEDD con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.26 08:49:35 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.26 08:49:35 -03'00'