



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-57449985- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-57449985- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMONS S.A.C.I.F., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2020-7797-APN-ANMAT#MS, por el cual se autoriza la aprobación rótulos, prospecto e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada ZIATIR / IMATINIB (COMO MESILATO), forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IMATINIB (COMO MESILATO) 100 y 400 mg; aprobada por Certificado N° 52.987.

Que el error detectado recae en el prospecto autorizado.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la DI-2020-7797-APN-ANMAT#MS y sustitúyase el prospecto por el obrante en el documento IF-2021-15589849-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 52.987 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Cumplido, archívese.

EX-2019-57449985- -APN-DGA#ANMAT

ML

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.04.05 17:17:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.05 17:17:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**ZIATIR®
IMATINIB (COMO MESILATO) 100 y 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Imatinib (como mesilato) | 100,00 mg |
| Crospovidona | 25,00 mg |
| Cellactose 80 | 83,00 mg |
| Talco | 12,50 mg |
| Lauril sulfato de sodio | 5,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 2,50 mg |
| Estearato de magnesio | 2,50 mg |
| Hipromelosa 2910/5E | 3,25 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 0,90 mg |
| Talco | 4,00 mg |
| Dióxido de titanio | 0,16 mg |
| Lactosa micronizada | 1,61 mg |
| Oxido de hierro amarillo | 0,08 mg |



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Imatinib (como mesilato) | 400,00 mg |
| Crospovidona | 100,00 mg |
| Cellactose 80 | 332,00 mg |
| Talco | 50,00 mg |
| Lauril sulfato de sodio | 20,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio | 10,00 mg |
| Hipromelosa 2910/5E | 9,75 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 2,70 mg |
| Talco | 12,00 mg |
| Dióxido de titanio | 0,48 mg |
| Lactosa micronizada | 4,83 mg |
| Oxido de hierro amarillo | 0,24 mg |

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
Código ATC L01XE01


INDICACIONES

Ziatir® está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y 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.
- Pacientes adultos y 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).



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α .

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

Ziatir® 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 Ziatir® se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética globales y en la supervivencia sin progresión en LMC, en las tasas de respuesta hematológica y citogenética en LLA Ph+, SMD/SMP, en las tasas de respuesta hematológica en SHE/LEC y en las tasas de respuesta objetiva en pacientes adultos con GIST no resecable y/o metastásico y DFSP y en la supervivencia libre de recurrencia en adyuvancia de GIST.

La experiencia con Ziatir® 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.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

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

Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas.

Efectos farmacodinámicas

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

In vivo el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos.

Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR y factor de células troncales (FCT), c-Kit e inhibe los procesos celulares mediados por PDGF y FCT. *In vitro*, imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación *kit* activa.

En la patogénesis de SMD/SMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGF o la proteína Abl tirosina quinasa como consecuencia de la fusión a diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGF. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

generada por una actividad no regulada del PDGFR y la actividad quinasa del Abl.

Efectos farmacocinéticos

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media es del 98%. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las ABC 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_{max} y prolongación de t_{max} de 1,5 h), con una pequeña reducción del ABC (7,4%) comparado con condiciones en ayunas. No se ha investigado el efecto de la cirugía gastrointestinal previa sobre la absorción del fármaco.

Distribución

En base a experimentos *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes de imatinib, la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfaácidoglicoproteína, 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 ABC plasmática para el metabolito fue de sólo el 16% de la ABC del 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 (ABC_{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, allopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiuera, norfloxacin, penicilina V) sólo eritromicina (IC_{50} 50 μ M) y fluconazol (IC_{50} 118 μ M) mostraron inhibición del metabolismo de imatinib con posible relevancia clínica.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

In vitro imatinib mostró ser un inhibidor competitivo de sustratos marcadores para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4/5. Los valores K_i en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2–4 $\mu\text{mol/l}$, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y/o CYP3A4/5 de los fármacos administrados conjuntamente.

Imatinib no interfirió en la biotransformación del 5-fluorouracilo, pero inhibió el metabolismo del paclitaxel como resultado de una inhibición competitiva del CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor K_i es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

Eliminación

En base a la recuperación de los compuestos después de una dosis oral de imatinib marcado en el C^{14} , 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 ABC 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 ABC₀₋₂₄ en el día 8 y el día 1 al nivel de dosis de 340 mg/m²/día reveló una acumulación de 1,7 veces del fármaco tras la dosificación repetida una vez al día.

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) ó 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 ó 600 mg una vez al día.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Disfunción orgánica

Imatinib y sus metabolitos no se excretan en una proporción significativa por vía renal. Los pacientes con alteración de la función renal leve y moderada parecen tener una exposición plasmática superior a la de los pacientes con función renal normal. El aumento es de aproximadamente 1,5 a 2 veces, correspondiendo a 1,5 veces la elevación de la AGP plasmática, a la cual se une fuertemente imatinib.

El aclaramiento del fármaco libre de imatinib es probablemente similar entre pacientes con alteración renal y pacientes con función renal normal, puesto que la excreción renal representa sólo una vía de eliminación menor para imatinib.

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.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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 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.

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de Ziatir® para pacientes adultos con LMC 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%, > 100 x 10⁹ plaquetas/l.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

La dosis recomendada de Ziatir® 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 $\geq 15\%$ 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 Ziatir® para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos $\geq 30\%$ en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatoesplenomegalia. *Duración del tratamiento:* En los ensayos clínicos, el tratamiento con Ziatir® 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 u 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 crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas severas y neutropenia o trombocitopenia severas no relacionadas con la leucemia, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); si no se consigue una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; 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 deberá basarse 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 puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m² diarios a 570 mg/m² diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia 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 Ziatir® 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, Ziatir® 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 para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con Ziatir® puede variar con el programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a Ziatir® han mostrado mejores resultados.

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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir® 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 GIST

La dosis recomendada de Ziatir® 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 u 800 mg en pacientes que muestran progresión con la primera de las dosis.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos en pacientes con GIST, el tratamiento con Ziatir® continuó hasta la progresión de la enfermedad. En el momento del análisis, la duración del tratamiento era de 7 meses de mediana



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

(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 Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir®, 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, Ziatir® 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 Ziatir® puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida.

En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg o 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 severas, tal como se indica en la siguiente tabla.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Tabla 1 - 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 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con Ziatir® 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 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con Ziatir® a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar Ziatir® 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 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con Ziatir® a la dosis previa (antes de la reacción adversa). 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir el paso 1 y reanudar Ziatir® a la dosis reducida de 260 mg/m². |
| LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg) | ^a RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 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 Ziatir® a 400 mg. 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 300 mg. 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Ziatir® hasta que RAN ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/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 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 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 Ziatir® 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 Ziatir® hasta que RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m ² . |
| 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 Ziatir® hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ 2. Reanudar el tratamiento con Ziatir® a 600 mg. 3. Si ocurre la situación de RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir el paso 1 y reanudar Ziatir® a la dosis reducida de 400 mg. |
| RAN = Recuento absoluto de neutrófilos ^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento | | |

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

Hipotiroidismo

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


Hepatotoxicidad

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

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 Ziatir®, 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.

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, deberá tenerse 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 corticosteroides 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 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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

En un estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intratumorales. 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, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con Ziatir®, 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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.

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 protector solar con factor de protección alto (SPF, por sus siglas en inglés).

Población pediátrica

Se han recogido 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.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con Ziatir® deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con Ziatir® 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 Ziatir® puede ser interrumpido o la dosis reducida.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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

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

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) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib.

Hubo un aumento significativo en la exposición a imatinib (la C_{max} 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 Ziatir® con inhibidores de la familia del CYP3A4.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 Ziatir®, 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 Ziatir®, representa una reducción en la $C_{m\acute{a}x}$, y $ABC_{0-\infty}$ 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 Ziatir® mientras tomaban fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína.

El ABC plasmática de imatinib disminuyó un 73% en comparación con pacientes que no estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos. Deberá evitarse el uso concomitante de rifampicina u otro inductor potente del CYP3A4 e imatinib.

Principios activos a los que Ziatir® puede alterar su concentración plasmática

Imatinib aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ 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 Ziatir® con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina).

Ziatir® puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej. triazolobenzodiazepinas, dihidropiridina, bloqueantes de los canales de calcio, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, estatinas, etc.).

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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

In vitro, Ziatir® 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 inhibitor sobre el metabolismo de metoprolol mediado por CYP2D6, con un aumento de la C_{max} y del ABC 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, Ziatir® inhibe la O-glucuronización 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 Ziatir® 400 mg y paracetamol 1000 mg. No se han estudiado dosis más altas de Ziatir® y paracetamol.

Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se use dosis altas de Ziatir® y paracetamol de forma concomitante.

En pacientes tiroidectomizados que reciben tratamiento con levotiroxina, puede disminuir la exposición plasmática de levotiroxina cuando se administra Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir® en combinación requiere una precaución especial.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de la fertilidad

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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 posparto) 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 (NOEL) 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

exposición diaria en el hombre (basado en el AUC) a 400 mg/día u 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 cardiaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardiaca en algunos animales.

El principio activo imatinib demuestra un riesgo ambiental para los organismos presentes en el sedimento.

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.

Fertilidad

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

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. Durante la fase poscomercialización, ha habido notificaciones de 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 debe utilizarse Ziatir® 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.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Lactancia

Existe información limitada sobre la distribución de imatinib en la leche humana. Estudios en dos mujeres en periodo de lactancia revelaron que tanto imatinib como su metabolito activo pueden excretarse en la leche humana. La proporción leche-plasma, estudiada en una única paciente, 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.

Empleo 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.

Empleo en ancianos

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

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.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

Tabla 2 - 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.

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 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco.

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 un estudio en pacientes con GIST no reseccable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3/4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intratumorales (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 podrían 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 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.

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 Ziatir®, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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.

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.

Las reacciones adversas y sus frecuencias que se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Reacciones adversas

| Infecciones e infestaciones | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poco frecuentes | Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis |
| Raras | Infección fúngica |
| Frecuencia no conocida | Reactivación del virus de la hepatitis B* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| Raras | Síndrome de lisis tumoral |
| Frecuencia no conocida | Hemorragia tumoral/necrosis tumoral* |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuencia no conocida | Shock anafiláctico* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Muy frecuentes: | Neutropenia, trombocitopenia, anemia |
| Frecuentes: | Pancitopenia, neutropenia febril |
| Poco frecuentes: | Trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía |
| Raras: | Anemia hemolítica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuentes | Anorexia |
| Poco frecuentes | Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia |
| Raras | Hipercalcemia, hipomagnesemia |

| | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes. | Insomnio |
| Poco frecuentes. | Depresión, disminución de la libido, ansiedad |
| Raras: | Confusión |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuentes: | Cefalea ² |
| Frecuentes: | Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia |
| Poco frecuentes: | Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral |
| Raras: | Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica |
| Frecuencia no conocida | Edema cerebral* |
| Trastornos oculares | |
| Frecuentes: | Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa |
| Poco frecuentes: | Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular |
| Raras: | Catarata, glaucoma, papiloedema |
| Frecuencia no conocida | Hemorragia vítrea* |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Poco frecuentes: | Vértigo, tinnitus, pérdida de audición |
| Trastornos cardíacos | |
| Poco frecuentes. | Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar |
| Raras. | Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico |
| Frecuencia no conocida | Pericarditis*, taponamiento cardíaco* |
| Trastornos vasculares ⁴ | |
| Frecuentes | Sofocos, hemorragia |
| Poco frecuentes | Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud |
| Frecuencia no conocida | Trombosis/embolismo* |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Frecuentes | Disnea, epistaxis, tos |
| Poco frecuentes | Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis |
| Raras | Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar |
| Frecuencia no conocida | Insuficiencia respiratoria aguda ^{11*} , enfermedad pulmonar intersticial* |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes | Nauseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶ |
| Frecuentes | Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis |
| Poco frecuentes | Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis |
| Raras | Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia no conocida | Obstrucción iliaca/ intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Frecuentes | Aumento de enzimas hepáticas |
| Poco frecuentes | Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia |
| Raras | Insuficiencia cardíaca ⁸ , necrosis hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuentes | Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción |
| Frecuentes | Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad |
| Poco frecuentes | 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 |
| Raras | 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) |
| Frecuencia no conocida | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrosis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfiria |
| Trastornos del musculo esquelético y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuentes | Espasmos y calambres musculares, dolor musculo esquelético incluyendo mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰ |
| Frecuentes | Hinchazón de las articulaciones |
| Poco frecuentes | Rigidez de articulaciones y músculos |
| Raras | Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía |
| Frecuencia no conocida | Necrosis avascular /necrosis de cadera*, retraso del crecimiento en niños* |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes | Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria |
| Frecuencia no conocida | Insuficiencia renal crónica |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Poco frecuentes | Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto |
| Raras | Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Retención de líquidos y edema, fatiga. |
| Frecuentes | Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez |
| Poco frecuentes | Dolor en el pecho, malestar |
| Exploraciones complementarias | |
| Muy frecuentes | Aumento de peso |
| Frecuentes | Pérdida de peso |

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poco frecuentes | Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatin fosfoquinasa sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica. |
| Raras | Aumento de amilasa sérica. |

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia poscomercialización con imatinib. Incluyen casos espontáneos notificados así como reacciones adversas graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que estas reacciones se recogen a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

¹ La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.

² La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.

³ Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos 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 Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.

¹⁰ El dolor musculo esquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

¹¹. Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Anormalidades 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).



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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 Ziatir®, 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 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



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT

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.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reactivación de la hepatitis B

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.

SOBREDOSIFICACION

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.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT



ZIATIR®



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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases de Ziatir® 100 mg conteniendo 14, 24, 48, 90, 100, 180, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Envases de Ziatir® 400 mg conteniendo 14, 24, 30, 48, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la humedad.


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT



ZIATIR®



*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual
No se lo recomiende a otras personas.”*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD
CERTIFICADO Nº 52.987**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.C.I.F.
DONATO ZURLO & CÍA, S.R.L.**

**Acondicionado en:
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.C.I.F.
DONATO ZURLO & CÍA, S.R.L.
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.**

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

“Fecha de revisión última.....”


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-76144249-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-57449985- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. ZIATIR - IMATINIB (COMO MESILATO) 100 y 400 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.23 10:44:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.23 10:44:30 -03:00