



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-143296585-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-143296585- -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 RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZIATIR / IMATINIB (COMO MESILATO); forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 100mg – 400mg; aprobada por Certificado N° 52.987.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ZIATIR / IMATINIB (COMO MESILATO); forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 100mg – 400mg; los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2024-38187204-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-38188374-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-38188290-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-38188202-APN-DERM#ANMAT; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-38186728-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-38186890-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.987 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

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

EX-2023-143296585-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.24 19:27:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:27:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA 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

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

ACCIÓN TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.
Código ATC L01XEA01

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).
- 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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.

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

Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica

Farmacocinética de imatinib

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media 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 alfa₂glicoproteína, 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, alopurinol, 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.

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 hs, 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 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 género no afecta la cinética de imatinib.

Farmacocinética en pacientes pediátricos

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.

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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales.

Dosis de 400 mg ó 600 mg 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 incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se 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.

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.

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 ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de Ziatir® para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos ≥ 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la 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 pacientes pediátricos. No existe experiencia en el tratamiento de niños menores de 2 años de edad.

Se pueden considerar aumentos de dosis de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios a $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños, en ausencia de reacciones adversas graves y de neutropenia o trombocitopenia 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.

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m²). Se recomienda la dosis de 340 mg/m² 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 reseccable 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 (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.

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 ≥ 1 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m².
DFSP (a una dosis de 800 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 600 mg. 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 400 mg.
<p>RAN = Recuento absoluto de neutrófilos ^a que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento</p>		

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

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

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.

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 bilirrubinatotal 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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de 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 las enzimas hepáticas. 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 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 aquéllos 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 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.

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

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 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).

Microangiopatía trombótica

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

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.

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 medicamentosas y otras formas de interacción

*Principios activos que pueden **augmentar** 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.

*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 $C_{máx}$, 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 $C_{máx}$ 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 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).

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.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de 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 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 esperma móvil 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 \leq 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 \leq 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 \geq 100 mg/kg (equivalente aproximadamente a la dosis clínica máxima de 800 mg/día, en base a la superficie corporal) imatinib fue teratogénico en ratas. Los efectos teratogénicos incluyeron exencefalia o encefalocele, ausencia/reducción del hueso frontal y ausencia de los huesos parietales. Estos efectos no se observaron a dosis \leq 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 \geq 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 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 cardíaca y dilatación, que condujeron a signos de insuficiencia cardíaca 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 y hasta 15 días después de interrumpir 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.

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 durante el tratamiento con imatinib ni hasta 15 días después de interrumpirlo.

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.

Contenido de lactosa

Contiene lactosa.

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 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 resecable 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.

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, microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Hipocalcemia, 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 hepática 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 moretones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, paniculitis ¹²
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), pénfigo*
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, osteonecrosis*
Raras	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
Frecuencia no conocida	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 cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca 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.

¹² Incluido eritema nodoso.

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).

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 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con imatinib de forma espontánea y en publicaciones.

En caso de sobredosis el paciente deberá estar bajo observación y deberá administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Generalmente el resultado notificado en estos casos fue “mejora” o “recuperado”.

Los acontecimientos que se han notificado a diferentes intervalos de dosis son los siguientes:

Población adulta

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

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

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

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

Población pediátrica

Un niño de 3 años se expuso a una dosis única de 400 mg, experimentando vómitos, diarrea y anorexia y otro niño de 3 años se expuso a una dosis única de 980 mg, experimentando una disminución de glóbulos blancos y diarrea.

En caso de sobredosis, el paciente 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.**

PRESENTACIONES

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.

CONSERVACIÓN

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

*“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.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO Nº 52.987

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.C.I.F.
DONATO ZURLO & CÍA, S.R.L.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Acondicionado en:

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con
Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo
farmacovigilancia@richmondlab.com

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

“Fecha de última revisión...../...../.....”



ZIATIR®





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:32 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA 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

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
Óxido de hierro amarillo	0,24 mg

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.

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Ziatir®:

- 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 hepatitis B. Esto se debe a que Ziatir® 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 mientras está tomando Ziatir® le aparecieran moretones, sangrados, fiebre, fatiga y confusión, por favor contacte a su médico. Esto podría ser una señal de daño de los vasos sanguíneos llamada microangiopatía trombótica (MAT).

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

Es posible que aumente su sensibilidad al sol mientras esté tomando Ziatir®. Es importante que cubra las zonas de la piel que estén expuestas al sol y utilice protector solar de protección alta. Estas precauciones aplican también a los niños.

2. ¿QUÉ ES PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Ziatir® 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.

Ziatir® 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. Ziatir® inhibe el crecimiento de estas células.

Ziatir® 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. Ziatir® inhibe el crecimiento de estas células en un cierto subtipo de estas enfermedades.

- **Síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC).** Estas son enfermedades de la sangre en las que unas células de la sangre (llamadas eosinófilos) empiezan a crecer sin control. Ziatir® 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. Ziatir® 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 Ziatir® o porqué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ZIATIR® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

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



ZIATIR®

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

No tome Ziatir®:

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

Si este caso le aplica a usted, **informe a su médico y no tome Ziatir®.**

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

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

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

Niños y adolescentes

Ziatir® 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 Ziatir® pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico controlará el crecimiento en visitas periódicas.

Uso de Ziatir® 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 Ziatir® cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Ziatir®, conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Ziatir® sea menos efectivo. Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir®.
- Los pacientes que estén preocupados sobre su fertilidad mientras estén tomando Ziatir® 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.

4. ¿CÓMO TOMAR ZIATIR®?

Su médico le ha prescrito Ziatir® porque sufre una enfermedad grave. Ziatir® 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 Ziatir® 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 Ziatir®?

Uso en adultos

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Ziatir® debe tomar.

- Si usted está siendo tratado de LMC

Dependiendo de su situación, la dosis inicial normal es de 400 mg o 600 mg **una vez al día**.

- **Si usted está siendo tratado de GIST**

La dosis inicial es 400 mg **una vez al día**.

Para LMC y GIST, su médico puede prescribirle una dosis superior o inferior dependiendo de cómo responda al tratamiento. Si su dosis diaria es de 800 mg (, debe tomar 400 mg a la mañana y 400 mg a la noche.

- **Si está siendo tratado de LLA Ph-positivo**

La dosis inicial es de 600 mg, **una vez al día**.

- **Si está siendo tratado de SMD/SMP**

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

- **Si está siendo tratado de SHE/LEC**

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

- **Si está siendo tratado de DFSP**

La dosis es de 800 mg al día, es decir, 400 mg por la mañana y 400 mg por la noche.

La dosis de 400 mg puede tomarse tanto con 1 comprimido de 400 mg o con 4 comprimidos de 100 mg.

La dosis de 600 mg puede tomarse con 1 comprimido de 400 mg y 2 comprimidos de 100 mg.

Uso en niños y adolescentes

El médico le indicará cuántas cápsulas de Ziatir® debe administrar al niño. La cantidad de Ziatir® 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 Ziatir®?

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

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

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

- Utilice aproximadamente 50 ml para cada comprimido de 100 mg o 200 ml para cada comprimido de 400 mg.

- Remover con una cuchara hasta que los comprimidos se hayan disuelto completamente.
- Una vez que se haya disuelto el comprimido, beber inmediatamente todo el contenido del vaso. Pueden quedar restos del comprimido disueltos en el fondo del vaso.

¿Durante cuánto tiempo tomar Ziatir®?

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

Si toma más Ziatir® del que debe

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

Si olvidó tomar Ziatir®

- 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.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

No hay un antídoto conocido para la sobredosificación por Ziatir®. Usted recibirá tratamiento para sus síntomas.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) - 4962-2247 ó (011) - 4962-6666

Hospital Dr. Gervasio A. Posadas (011) 4654-6648 / 7777

5. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ZIATIR®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos son normalmente de leves a moderados.

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

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

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

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

- Dolor en el pecho, ritmo cardiaco irregular (signos de problemas en el corazón).
- Tos, con dificultad para respirar o respiración dolorosa (signos de problemas en el pulmón).
- Sensación de aturdimiento, mareo o desvanecimiento (signos de tensión arterial baja).
- Náuseas, con pérdida de apetito, orina de color oscuro, piel u ojos amarillos (signos de problemas en el hígado).
- Erupción, enrojecimiento de la piel, con ampollas en los labios, ojos, piel o boca, descamaciones de la piel, fiebre, manchas de la piel rojas o moradas, picor, sensación de quemazón, erupción con pústulas (signos de problemas en la piel).
- Dolor abdominal grave, sangre en su vómito, heces u orina, heces negras (signos de alteraciones gastrointestinales).
- Descenso importante en la eliminación de orina, sensación de sed (signos de problemas en el riñón).
- Náuseas, con diarrea y vómitos, dolor abdominal o fiebre (signos de problemas intestinales).
- Dolor de cabeza grave, debilidad o parálisis en las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de conciencia (signos de problemas en el sistema nervioso como sangrado o hinchazón en el cráneo/cerebro).
- Palidez de la piel, sensación de cansancio y dificultad para respirar, orina de color oscuro (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor en los ojos o trastornos en la visión, sangrado en los ojos.
- Dolor en los huesos o articulaciones
- Ampollas en la piel o en membranas mucosas (este trastorno se conoce como pénfigo)

- Adormecimiento o sensación de frío en los pies y dedos (signos del síndrome de Raynaud).
- Hinchazón y enrojecimiento de la piel repentinos (signo de una infección de la piel denominada celulitis).
- Dificultades de audición.
- Debilidad muscular y espasmos musculares, con un ritmo cardíaco anormal (signos de cambios en la cantidad de potasio en la sangre).
- Moretones.
- Dolor de estómago con náuseas.
- Espasmos musculares con fiebre, orina de color marrón-rojizo, dolor o debilidad en los músculos (signos de problemas musculares).
- Dolor en la pelvis, algunas veces con náuseas y vómitos, con sangrado vaginal inesperado, sensación de mareo o desvanecimiento debido a la presión sanguínea baja (signos de problemas en los ovarios o el útero).
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales en las pruebas de laboratorio (p.ej. niveles elevados de potasio, ácido úrico y calcio y bajos niveles de fósforo en la sangre).
- Coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños

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, durante el tratamiento o al interrumpirlo.
- 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.**

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Sofocos, escalofríos o sudores nocturnos.
- Bultos rojos dolorosos en la piel, dolor en la piel, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso debajo de la piel).
- Tos, secreción o taponamiento en la nariz, sensación de pesadez o dolor al presionar el área de los ojos o a los lados de la nariz, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, con o sin dolor de cabeza (signos de infección del tracto respiratorio superior).
- Dolor de cabeza intenso, como un dolor punzante o una sensación pulsante, generalmente en un lado de la cabeza y, a menudo, acompañado por náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz o al sonido (signos de migraña).
- Síntomas gripales (influenza).
- Dolor o sensación de ardor al orinar, fiebre, dolor en la ingle o en la pelvis, orina turbia o de color rojo parduzco (signos de infección del tracto urinario).
- Dolor e hinchazón de las articulaciones (signos de artralgia).
- Una sensación constante de tristeza y de pérdida de interés, que interrumpe poder llevar una vida normal (signos de depresión).
- Una sensación de aprensión y preocupación junto con síntomas físicos como palpitaciones, sudoración, temblores, sequedad de boca (signos de ansiedad).
- Adormecimiento/somnolencia/sueño excesivo.

- Temblores o movimientos involuntarios (temblor).
 - Daños en la memoria.
 - Necesidad de no parar de mover las piernas (síndrome de las piernas inquietas).
 - Escuchar ruidos (p. ej. timbres, zumbidos) en los oídos que no provienen del exterior (tinnitus).
 - Presión arterial alta (hipertensión).
 - Eructos o gases.
 - Inflamación de los labios.
 - Dificultad para tragar.
 - Aumento de la sudoración.
 - Decoloración de la piel.
 - Uñas quebradizas.
 - Granos rojizos o espinillas alrededor de la raíz del cabello, posiblemente con dolor, picor o sensación de ardor (signos de inflamación de los folículos pilosos, también llamada foliculitis).
 - Erupción cutánea con descamación o pelado de la piel (dermatitis exfoliativa).
 - Crecimiento del pecho (puede ocurrir en hombres o mujeres).
 - Dolor sordo y/o sensación de pesadez en los testículos o bajo vientre, dolor al orinar, al tener relaciones sexuales o al eyacular, sangre en la orina (signos de edema de los testículos).
 - Incapacidad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).
 - Periodos menstruales intensos o irregulares.
 - Dificultad para lograr/mantener la excitación sexual.
 - Disminución del deseo sexual.
 - Dolor en los pezones.
 - Sensación general de malestar (malestar general)
 - Infecciones virales como herpes labial.
 - Dolor en la parte inferior de la espalda como resultado de un trastorno renal.
 - Mayor frecuencia de orinar.
 - Aumento del apetito.
 - Dolor o sensación de ardor en la parte superior del abdomen y/o en el pecho (ardor de estómago), náuseas, vómitos, reflujo ácido, sensación de plenitud e hinchazón, heces de color negro (signos de úlcera de estómago).
 - Rigidez en las articulaciones o músculos.
 - Resultados anormales de pruebas de laboratorio.
- Si alguno de estos le afecta de forma importante, **consulte a su médico.**

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Confusión.
- Decoloración de las uñas.

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR ZIATIR®?

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. 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. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. 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.

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



ZIATIR®

“Este folleto resume la información más importante de Ziatir®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños”

“No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado”

“Usted puede usar Ziatir® hasta el último día del mes indicado en el envase. No use Ziatir® luego de la fecha de vencimiento”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 52.987

*“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”*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar – Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

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



ZIATIR®

“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com”

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

“Fecha de última revisión...../...../.....”



ROZENBERG
Myriam Judith

Firmado digitalmente por
ROZENBERG Myriam Judith
Fecha: 2023.11.30 16:14:37
-03'00'



Elvira Beatriz Zini

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND
SACIF

Apoderada

30-11-2023 12:19:04



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:50 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**ZIATIR®
IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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

PRESENTACIÓN

14 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO N° 52.987

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**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.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 24, 48, 90, 100 y 180 comprimidos recubiertos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo 100mg - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:32:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:32:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**ZIATIR®
IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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

PRESENTACIÓN

250 Comprimidos recubiertos

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO Nº 52.987

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº 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.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo 400mg uso hospitalario - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:03 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**ZIATIR®
IMATINIB (COMO MESILATO) 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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

PRESENTACIÓN

14 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO N° 52.987

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**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.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 24, 30, 48 y 100 comprimidos recubiertos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo 400mg - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:13 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**ZIATIR®
IMATINIB (COMO MESILATO) 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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

PRESENTACIÓN

250 comprimidos recubiertos

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO N° 52.987

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**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.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo 100mg uso hospitalario - EX-2023-143296585- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:34:22 -03:00