

# ZIATIR®

## IMATINIB 100 Y 400 mg

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Imatinib (como mesilato).....119.5 mg  
Cellactose 80 (Celulosa/lactosa monohidrato), Crospovidona, Lauril sulfato de sodio, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Lactosa micronizada, Óxido de hierro amarillo, c.s.

#### Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:

Imatinib (como mesilato).....478 mg  
Cellactose 80 (Celulosa/lactosa monohidrato), Crospovidona, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa micronizada, Óxido de hierro amarillo c.s.

#### ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.  
Código ATC L01XE01

#### INDICACIONES

##### Ziatir® está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- 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.

#### ACCIÓN 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 proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discodindin (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 quinasa.

##### Efectos farmacodinámicos

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 positivas.

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.

##### Efectos farmacocinéticos

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta media es del 98%. Hubo una elevada variabilidad entre pacientes en las ABC de los niveles plasmáticos de imatinib después de una dosis oral.

Cuando se administró junto con una comida rica en grasas, la tasa de absorción de imatinib se redujo mínimamente (11% de reducción en C<sub>max</sub> y prolongación de t<sub>max</sub> 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

La unión de Imatinib a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 95%, principalmente a albúmina y a alfa- $\alpha_2$ -glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas.

##### Biotransformación

El principal metabolito circulante en humanos es el derivado N-desmetilado de piperazina, el cual muestra *in vitro* una potencia similar a la del compuesto inicial. La 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* muestran que el CYP3A4 fue la principal enzima humana del P450 que cataliza la biotransformación de imatinib. De una serie de medicaciones concomitantes (acetaminofeno, ácido, alprazolol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxiurea, norfloxacino, penicilina V) sólo eritromicina (IC50 50  $\mu$ M) y fluconazol (IC50 118  $\mu$ 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 Ki en los microsomas hepáticos humanos fueron 27, 7,5 y 7,9  $\mu$ mol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de imatinib en pacientes son 2-4  $\mu$ mol/l, como consecuencia, es posible una inhibición del metabolismo mediado por CYP2D6 y 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 (Ki = 34,7  $\mu$ M). Este valor Ki es muy superior al nivel plasmático esperado de imatinib en pacientes, por lo tanto no se espera una interacción en la administración conjunta tanto de 5-fluorouracilo o paclitaxel e imatinib.

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/m<sup>2</sup>). Se recomienda la dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg).

##### Posología para SMD/SMP

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

##### Posología para SHE/LEC

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

##### Posología para GIST

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

Existen datos limitados sobre el efecto del aumento de la dosis desde 400 mg a 600 mg o 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 ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/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.

##### Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

SHE/LEC (dosis inicial de 100 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN $\geq$ 1,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN $\geq$ 1,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>2</sup> )	RAN < 1,0 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN $\geq$ 1,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar Ziatir® a la dosis reducida de 260 mg/m <sup>2</sup> .
LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg)	*RAN < 0,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Ziatir® durante 2 semanas, reducir hasta 300 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 $\geq$ 1 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, entonces reanudar el tratamiento con 300 mg.
LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m <sup>2</sup> )	*RAN < 0,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Ziatir® a 260 mg/m <sup>2</sup> . 3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m <sup>2</sup> . 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir Ziatir® hasta que RAN $\geq$ 1 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, entonces reanudar el tratamiento con 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (a una dosis de 800 mg)	RAN < 1,0 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Interrumpir Ziatir® hasta que RAN $\geq$ 1,5 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reanudar el tratamiento con Ziatir® a 600 mg. 3. Si recurre la situación de RAN < 1,0 x 10 <sup>11</sup> /y/o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, repetir el paso 1 y reanudar Ziatir® a la dosis reducida de 400 mg.

\*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

o que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS

##### Hipotiroidismo

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

##### Hepatotoxicidad

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

#### Eliminación

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

##### Farmacocinética plasmática

Tras la administración oral a voluntarios sanos, el t<sub>1/2</sub> fue aproximadamente 18 h, sugiriendo que una dosis única al día es apropiada. El aumento en el 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<sub>T</sub>) y los niveles elevados de leucocitos dieron lugar a una reducción del CL<sub>T</sub>. 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 medio aumentó hasta 11,8 l/h. Estos cambios no se consideran suficientes para justificar un ajuste de dosis en base al peso. El sexo no afecta la cinética de imatinib.

##### Farmacocinética en niños

Al igual que en los pacientes adultos, en los pacientes pediátricos de unos estudios de fase I y fase II, imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral. La dosificación en niños de 260 y 340 mg/m<sup>2</sup>/día alcanzó una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg en pacientes adultos, respectivamente. La comparación de la ABC (0-24) en el día 8 y el día 1 a nivel de dosis de 340 mg/m<sup>2</sup>/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 a imatinib en pacientes pediátricos que reciben 260 mg/m<sup>2</sup> una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m<sup>2</sup> una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) es similar a la de los pacientes adultos que recibieron imatinib a dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día.

##### Disfunción orgánica

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

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

#### POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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

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

Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

##### Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de Ziatir® para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, > 100 x 10<sup>9</sup> 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  $\geq$  15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos  $\geq$  30% en sangre o en médula ósea (Siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica  $\geq$  20%, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l no relacionados con el tratamiento.

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

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

Los aumentos de la dosis de 400 mg a 600 mg ó 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<sup>2</sup>). Se recomienda una dosis de 340 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> diarios a 570 mg/m<sup>2</sup> 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

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, edemas, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con Ziatir®, por lo que es altamente recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte. En los ensayos clínicos, hubo un aumento de la incidencia de estos acontecimientos en pacientes de edad avanzada y en aquellos con una historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en pacientes con disfunción cardíaca.

##### Pacientes con enfermedad cardíaca

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

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico/disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo 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 el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales. En base a los datos disponibles, no se han identificado factores de predisposición (por ejemplo: tamaño del tumor, localización del tumor, trastornos de la coagulación) que supongan a los pacientes con GIST un mayor riesgo para cualquier tipo de hemorragia. Dado que la vascularidad aumentada y la propensión a hemorragias es parte de la naturaleza y el curso clínico de GIST, deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y el manejo de las hemorragias en todos los pacientes.

##### Síndrome de lisis tumoral

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

#### 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- $\alpha_2$  (GAA

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil han de ser advertidas de que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

### Fertilidad

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

### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de imatinib en mujeres embarazadas. 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<sup>®</sup> 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 ( $\leq 10\%$  de una dosis terapéutica). Sin embargo, puesto que se desconocen los efectos de una exposición a dosis bajas de imatinib por parte del lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.

### Empleo en Pediatría

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

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

### Empleo en geriatría

No se ha estudiado la farmacocinética de imatinib específicamente en personas de edad avanzada. No es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.

### Deterioro de la Función 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.

### Clasificación de la función hepática:

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

LSNI = límite superior normal institucional  
AST = aspartato aminotransferasa

### Deterioro de la función renal

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

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos. En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los 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 el estudio en pacientes con GIST no resecaible y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3 / 4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales 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 Ziatir<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup>, 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 1 están basadas en los principales estudios para el registro.

Raras	Dermatitis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioedematoso, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitocástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo.
<b>Trastornos del músculo esquelético y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Espasmos y calambres musculares, dolor músculo esquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo <sup>1</sup> .
Frecuentes	Hinchazón de las articulaciones.
Poco frecuentes	Rigidez de articulaciones y músculos.
Raras	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
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.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Retención de líquidos y edema, fatiga.
Frecuentes	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez.
Poco frecuentes	Dolor en el pecho, malestar
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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.

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

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

3- Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

4- Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).

5- El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.

6-7- El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.

8- Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

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

Se han notificado los siguientes tipos de reacciones, principalmente a partir de la experiencia post-comercialización con Ziatir<sup>®</sup>. 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.

No debido a que estas reacciones se puedan observar a partir de una población de tamaño causal, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación inculca con la exposición a imatinib.

Tabla 2 Reacciones adversas postcomercialización

Neoplasias benigna, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	
Frecuencia no conocida	Hemorragia del tumor/necrosis tumoral
<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida	Edema cerebral
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida	Hemorragia vítrea
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida	Pericarditis, taponamiento cardíaco
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida	Trombosis/embolismo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria aguda 1, enfermedad pulmonar intersticial.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Ileo/obstrucción intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar
Frecuencia no conocida	Queratosis liquenoide, líquen plano
Frecuencia no conocida	Necrosis tóxica epidérmica
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida	Necrosis avascular/necrosis de cadera
Frecuencia no conocida	Retraso del crecimiento en niños

1- Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras situaciones concomitantes graves

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras	Infección fúngica.
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes	Panцитopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raras	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
Raras	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea <sup>2</sup>
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.
<b>Trastornos oculares</b>	
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
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva <sup>3</sup> , edema pulmonar.
Raras	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.
<b>Trastornos vasculares<sup>4</sup></b>	
Frecuentes	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes	Derrame pleural <sup>5</sup> , dolor faringolaríngeo, faringitis
Raras	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Nauseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal <sup>6</sup>
Frecuentes	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis.
Poco frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal <sup>7</sup> , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis.
Raras	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas.
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia.
Raras	Insuficiencia cardíaca <sup>8</sup> , necrosis hepática.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Edema periorbital, dermatitis/eczema/erupción.
Frecuentes	Prurito, eritema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad.
Poco frecuentes	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicocosis, foliulitis, ptequeias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas.

### 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  $\geq 750$  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<sup>®</sup>, 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. Estos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST no resecaible y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos.

Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

#### Bioquímica

Se observó un aumento severo de las transaminasas ( $< 5\%$ ) o de la bilirrubina ( $< 1\%$ ) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

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

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de una experiencia limitada con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas. Se han notificado casos aislados de sobredosis con Ziatir<sup>®</sup> 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 creatinina fosfoquinasa, aumento de bilirrubina, dolor gastrointestinal.

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

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

#### Población pediátrica

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

En caso de sobredosis, el paciente deberá someterse a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

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

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

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### CONSERVACIÓN

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

#### PRESENTACIÓN

Envases de Ziatir<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.987

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar.

Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 01/07/15



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten