

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imakrebin 100 mg comprimate filmate

Imakrebin 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imakrebin 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat de imatinib).

Imakrebin 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat de imatinib).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Imakrebin 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare galben închis până la portocaliu-marونیu, cu diametrul de 10,1 mm ( $\pm 5\%$ ), cu o linie mediană pe o față și marcate cu „100” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Imakrebin 400 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galben închis până la portocaliu-marونیu, cu lungimea de 21,6 mm și lățimea de 10,6 mm ( $\pm 5\%$ ), cu o linie mediană pe o față și marcate cu „400” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Imakrebin este indicat pentru tratamentul

- pacienților adulți, copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- pacienților adulți, copii și adolescenți cu LMC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- pacienților adulți, copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.
- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (BMD/BMP) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (PDGF-R).

- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a genei FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Nu a fost determinat efectul imatinibului asupra rezultatului unui transplant medular.

Imakrebin este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.
- tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
- tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

La pacienții adulți, copii și adolescenți, eficacitatea imatinibului se bazează pe ratele totale de răspunsuri hematologice și citogenetice și pe supraviețuirea fără progresie a bolii în LMC, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, BMD/BMP, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu GIST și PDFS inoperabile și/sau metastatice precum și pe supraviețuirea fără recidivă în cazul GIST cu tratament adjuvant. La pacienții cu BMD/BMP asociate recombinărilor genei PDGF-R, experiența utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepția LMC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic specializat în tratamentul pacienților cu afecțiuni maligne hematologice și sarcoame maligne, după caz.

Pentru obținerea altor doze decât 400 mg și 800 mg (vezi recomandările cu privire la doze, de mai jos) sunt disponibile comprimate filmate de 100 mg divizibile.

Pentru doze de 400 mg și mai mari (vezi recomandările cu privire la doze, de mai jos) sunt disponibile comprimate filmate de 400 mg divizibile.

### Doza în LMC la pacienții adulți

Doza recomandată de Imakrebin este de 400 mg/zi pentru pacienții adulți aflați în fază cronică LMC. LMC în faza cronică este definită atunci când sunt îndeplinite următoarele criterii: blaști <15% în sânge și măduvă hematopoietică, bazofile din sângele periferic <20%, trombocite > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Doza recomandată de Imakrebin este de 600 mg/zi pentru pacienții adulți în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezența oricăreia dintre următoarele: blaști  $\geq$  15%, dar <30% în sânge sau măduvă hematopoietică, blaști plus promielocite  $\geq$  30% în sânge sau măduvă hematopoietică (furnizând <30% blaști), bazofile din sângele periferic  $\geq$  20%, trombocite <100 x 10<sup>9</sup>/l, fără legătură cu terapia.

Doza recomandată de Imakrebin este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaști  $\geq$  30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

Durata tratamentului: în studiile clinice, tratamentul cu imatinib a fost menținut până la progresie. Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

Poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 400 mg la 600 mg sau 800 mg la pacienții în criză blastică sau de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată divizat, adică 400 mg de două ori pe zi) la pacienții cu faza accelerată sau în criză blastică, în absența unor reacții adverse severe la

medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanțe: progresia bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari.

#### Doza în LMC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza zilnică recomandată este de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  la copii și adolescenți cu LMC în fază cronică și în fazele avansate ale LMC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineața și una seara. În prezent, recomandările privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii și adolescenți, poate fi avută în vedere creșterea dozei de la  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe zi la  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe zi (a nu se depăși doza totală de 800 mg) în absența reacțiilor adverse severe provocate de medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe neasociate leucemiei, în următoarele situații: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari.

#### Doza în LLA Ph+ la adulți

Doza recomandată de Imakrebin este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LLA Ph+. Experții hematologi în controlul acestei boli trebuie să supravegheze tratamentul de-a lungul tuturor etapelor de îngrijire.

Schema de tratament: Pe baza datelor existente, imatinib s-a dovedit eficace și sigur la pacienții nou diagnosticați cu LLA Ph+ atunci când este administrat în doză de 600 mg pe zi în asociere cu chimioterapie, în faza de inducție, fazele de consolidare și de întreținere ale chimioterapiei (vezi pct. 5.1). Durata tratamentului cu imatinib poate varia în funcție de programul de tratament selectat, dar, în general, expuneri prelungite la imatinib au avut rezultate mai bune.

Pentru pacienții adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, monoterapia cu Imakrebin în doză de 600 mg pe zi este sigură, eficace și poate fi administrată până la progresia bolii.

#### Doza în LLA Ph+ la copii și adolescenți

Doza pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza zilnică de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  este recomandată pentru copii și adolescenți cu LLA Ph+ (fără a se depăși doza totală de 600 mg).

#### Doza în BMD/BMP

Doza recomandată de Imakrebin este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu BMD/BMP.

Durata tratamentului: În singurul studiu clinic realizat până în prezent, tratamentul cu imatinib a fost continuat până s-a produs progresia bolii (vezi pct. 5.1). În momentul analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 47 luni (24 zile-60 luni).

#### Doza în SHE/LEC

Doza recomandată de Imakrebin este de 100 mg pe zi pentru pacienții adulți cu SHE/LEC.

O creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul continuă să obțină beneficii.

### Doza în GIST

Doza recomandată de Imakrebin este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu GIST maligne inoperabile și/sau metastatice.

Există date limitate despre efectul creșterii dozei de la 400 mg la 600 mg sau la 800 mg la pacienții la care există progresie la doză mai mică (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului: În studiile clinice la pacienții cu GIST, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. În momentul realizării analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 7 luni (de la 7 zile la 13 luni). Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns nu a fost investigat.

Doza recomandată de Imakrebin este de 400 mg pe zi pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți în urma rezecției GIST. Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susținere a acestei indicații a fost de 36 luni (vezi pct. 5.1).

### Doza în PDFS

La pacienții adulți cu PDFS, doza recomandată de Imakrebin este de 800 mg pe zi.

### Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

#### *Reacții adverse non-hematologice*

Dacă în timpul utilizării Imakrebin apare o reacție adversă non-hematologică severă, tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare. Tratamentul poate fi apoi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3$  x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5$  x LSSVN, tratamentul cu Imakrebin trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5$  x LSSVN și valorile serice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5$  x LSSVN. Tratamentul cu Imakrebin poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la 340 mg/m<sup>2</sup> și zi la 260 mg/m<sup>2</sup> și zi.

#### *Reacții adverse hematologice*

În cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor din tabelul de mai jos.

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	1. Imakrebin se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Tratamentul cu Imakrebin se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).
LMC în fază cronică BMD/BMP și GIST (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	1. Imakrebin se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Tratamentul cu Imakrebin se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor

		< 50 x 10 <sup>9</sup> /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imakrebin la doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LMC la pacienții copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m <sup>2</sup> )	NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau plachete < numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamentul cu Imakrebin se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Tratamentul cu Imakrebin se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).</li> <li>3. Dacă NAN revine la &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau numărul plachetelor &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imakrebin la doza redusă de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
LMC în fază accelerată și criza blastică LMC și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	<sup>a</sup> NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</li> <li>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imakrebin la 400 mg.</li> <li>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg.</li> <li>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imakrebin până când NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.</li> </ol>
Faza accelerată a LMC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</li> <li>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imakrebin la 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imakrebin până când NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>

PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Imakrebin se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Tratamentul cu Imakrebin se reia la doza de 600 mg. 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imakrebin la doza redusă de 400 mg.
NAN = număr absolute de neutrofile <sup>a</sup> apare după cel puțin 1 lună de tratament		

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Nu există experiență privind utilizarea la copii cu LMC cu vârsta sub 2 ani și la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experiență foarte limitată privind utilizarea la copii cu BMD/BMP, PDFS, GIST și SHE/LEC.

Siguranța și eficacitatea imatinib la copii și adolescenți cu BMD/BMP, PDFS, GIST și SHE/LEC cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite în studii clinice. Datele disponibile publicate până în prezent sunt sintetizate la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### *Insuficiență hepatică*

Imatinibul este metabolizat, în principal, în ficat. Pacienților cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să li se administreze doza minimă zilnică recomandată de 400 mg. Doza poate fi redusă, dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

#### Clasificarea disfuncției hepatice:

Disfuncție hepatică	Analize ale funcției hepatice
Ușoară	Bilirubinemie totală: = 1,5 LSVN AST: >LSVN (poate fi normală sau <LSVN, dacă bilirubinemia totală este >LSVN)
Moderată	Bilirubinemie totală: > 1,5-3,0 LSVN AST: orice valoare
Severă	Bilirubinemie totală: > 3-10 LSVN AST: orice valoare

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru instituția respectivă

AST = aspartat-aminotransferază

#### *Insuficiență renală*

Pacienților cu disfuncție renală sau care efectuează ședințe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată, de 400 mg pe zi, ca doză inițială. Cu toate acestea, se recomandă precauție la acești pacienți. Doza poate fi redusă, dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi mărită în lipsa eficacității (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Vârstnici*

Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la vârstnici. La pacienții adulți nu au fost observate diferențe semnificative ale farmacocineticii în funcție de vârstă, în studiile clinice care au inclus peste 20% pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu este necesară o recomandare specifică cu privire la doze, la vârstnici.

### Mod de administrare

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritațiilor gastrointestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată divizată, adică 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate, comprimatele pot fi dispersate într-un pahar cu apă plată sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie introdus într-un volum adecvat de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg și 200 ml pentru un comprimat de 400 mg) și se agită cu o lingură. Suspensia trebuie administrată imediat după dispersia comprimatului (comprimatele).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinibul se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când se administrează imatinib concomitent cu inhibitori de protează, antifungice azolice, unele macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, chinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de imatinib și medicamente inductoare ale CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea sistemică la imatinib, crescând riscul potențial de eșec terapeutic. De aceea, utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

#### Hipotiroidism

Au fost raportate cazuri clinice de hipotiroidism la pacienții cu tiroidectomie cărora li s-a administrat levotiroxină ca tratament de substituție în timpul tratamentului cu imatinib (vezi pct. 4.5). La acești pacienți trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

#### Hepatotoxicitate

Metabolizarea imatinibului este predominant hepatică și numai 13% din excreție se realizează pe cale renală. La pacienții cu disfuncție hepatică (ușoară, moderată sau severă), hemogramele periferice și valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Trebuie avut în vedere faptul că pacienții cu GIST pot prezenta metastaze hepatice care pot duce la insuficiență hepatică.

Au fost observate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică în cazul utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice grave. Funcția hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinibul este administrat în asociere cu tratamente chimioterapice cunoscute ca fiind asociate cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

#### Retenție hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienții recent diagnosticați cu LMC tratați cu imatinib au fost raportate fenomene de retenție hidrică severă (revărsat pleural, edem, edem pulmonar, ascită, edem superficial). De aceea, se recomandă ca pacienții să fie cântăriți periodic. O creștere neașteptată și rapidă în greutate trebuie investigată cu atenție și, dacă este necesar, trebuie luate măsurile de susținere și terapeutice adecvate. În studiile clinice, s-a constatat o incidență crescută a acestor evenimente la pacienții vârstnici și la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă prudență la pacienții cu disfuncție cardiacă.

### Pacienți cu boli cardiace

Pacienții cu boli cardiace, factori de risc de insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție și orice pacient cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă sau renală trebuie evaluat și tratat.

La pacienții cu sindrom hipereozinofilic (SHE) cu infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, cazuri izolate de șoc cardiogen/disfuncție ventriculară stângă au fost asociate cu degranularea celulelor SHE, la inițierea tratamentului cu imatinib. Această situație a fost raportată ca fiind reversibilă în cazul administrării de corticosteroizi cu acțiune sistemică, luării de măsuri de susținere a circulației și întreruperii temporare a tratamentului cu imatinib. Deoarece au fost raportate mai puțin frecvent evenimente adverse cardiace în cazul tratamentului cu imatinib, trebuie avută în vedere o evaluare atentă a beneficiilor/riscurilor tratamentului cu imatinib la populația cu SHE/LEC înainte de inițierea tratamentului.

Bolile mielodisplazice/mieloproliferative cu recombinații ale genei PDGF-R ar putea fi asociate cu valori crescute ale numărului eozinofilelor. Prin urmare, înaintea administrării imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme și determinarea troponinei plasmatice la pacienții cu SHE/LEC, precum și la pacienții cu BMD/BMP asociate cu valori mari ale numărului eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avută în vedere urmărirea împreună cu un specialist cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg), timp de una până la două săptămâni, concomitent cu administrarea de imatinib.

### Hemoragii gastrointestinale

În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori predispozanți (de exemplu, mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare fac parte din natura și evoluția clinică a GIST, la toți pacienții trebuie aplicate practici și proceduri standard pentru monitorizarea și controlul hemoragiei.

Suplimentar, în experiența de după punerea pe piață, a fost raportată ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE), o cauză rară a hemoragiei gastrointestinale, la pacienții cu LMC, LLA și alte boli (vezi pct. 4.8). Dacă este necesar, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a administrării imatinibului.

### Sindromul lizei tumorale

Din cauza posibilei apariții a sindromului lizei tumorale (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor plasmatice mari de acid uric, anterior inițierii tratamentului cu imatinib (vezi pct. 4.8).

### Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B a apărut la pacienții purtători cronici ai acestui virus după ce au utilizat inhibitori ai tirozin-kinazei BCR-ABL. Unele cazuri au determinat insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă care duc la transplant hepatic sau moarte.

Pacienții trebuie testați pentru infecție cu VHB înainte de inițierea tratamentului cu Imakrebin. Trebuie consultați experții în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatită B (inclusiv cei cu boală activă), precum și pentru pacienții diagnosticați cu serologie pozitivă pe parcursul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Imakrebin trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome ale infecției active cu VHB pe parcursul terapiei și timp de câteva luni după terminarea terapiei (vezi secțiunea 4.8).

### Fototoxicitate

Expunerea la lumina solară directă trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fototoxicității asociate cu tratamentul cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze



măsuri precum îmbrăcăminte de protecție și cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

#### Microangiopatie trombotică

Inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL (TKIs) au fost asociați cu microangiopatia trombotică (TMA), incluzând rapoarte de caz individuale pentru imatinib (vezi pct. 4.8). Dacă descoperirile de laborator sau clinice asociate cu TMA apar la un pacient care primește Imakrebin, tratamentul trebuie întrerupt și evaluarea completă a TMA, inclusiv activitatea ADAMTS13 și determinarea anticorpului anti-ADAMTS13. Dacă anticorpul anti-ADAMTS13 este crescut în asociere cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Imakrebin nu trebuie reluat.

#### Analize de laborator

În timpul tratamentului cu imatinib, trebuie efectuate periodic hemograme complete. Tratamentul cu imatinib al pacienților cu LMC a fost asociat cu neutropenie sau trombocitopenie. Cu toate acestea, apariția acestor citopenii este probabil asociată stadiului bolii tratate și au fost mai frecvente la pacienții aflați în faza accelerată a LMC sau criză blastică, comparativ cu cei aflați în faza cronică a LMC. Tratamentul cu imatinib poate fi întrerupt sau doza poate fi redusă, conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Funcția hepatică (transaminazele, bilirubina, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic la pacienții tratați cu imatinib.

La pacienții cu afectare a funcției renale, expunerea plasmatică la imatinib pare să fie mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală, probabil din cauza unei concentrații plasmatică crescute de alfa-acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul, la acești pacienți. Pacienților cu insuficiență renală trebuie să li se administreze doza inițială minimă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență. Doza poate fi redusă, dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tratamentul pe termen lung cu imatinib poate fi asociat cu un declin semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, trebuie prescris tratament adecvat în conformitate cu recomandările terapeutice standard.

#### Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri de întârziere a creșterii, apărută la copii și pre-adolescenți cărora li s-a administrat imatinib. Într-un studiu observațional efectuat la copii și adolescenți cu LMC, a fost raportată o scădere semnificativă statistic (dar cu o relevanță clinică incertă) a scorurilor devierii standard privind înălțimea mediană după 12 și 24 luni de tratament, în două subgrupe de mici dimensiuni, independent de statusul puberal sau de sex. Se recomandă monitorizarea îndeaproape a creșterii la copiii și adolescenții tratați cu imatinib (vezi pct. 4.8).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmaticice de imatinib:

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu, inhibitori de protează cum sunt indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungice azolice incluzând ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; unele macrolide cum sunt eritromicina, claritromicina și telitromicina) pot scădea metabolizarea imatinibului determinând creșterea concentrațiilor plasmaticice ale acestuia. La subiecții sănătoși s-a produs o creștere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib ( $C_{max}$  și ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv, cu 40%) atunci când acesta a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudență atunci când imatinibul se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

#### Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmaticice de imatinib:

Substanțele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele

de sunătoare) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potențial riscul de eșec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de 600 mg de rifampicină, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a  $C_{max}$  și a  $ASC_{(0-\infty)}$  cu cel puțin 54% și 74% față de valorile corespunzătoare obținute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienți cu glioame maligne tratați cu imatinib în timpul administrării de medicamente antiepileptice inductoare enzimactice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparație cu pacienții care nu utilizează MAEIE. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a rifampicinei sau a altor inductori puternici ai CYP3A4 și a imatinibului.

#### **Substanțe active a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de imatinib**

Imatinib crește de 2 ori, respectiv, de 3,5 ori  $C_{max}$  și ASC medii ale simvastatinei (substrat al CYP3A4), ceea ce indică o inhibare a CYP3A4 de către imatinib. De aceea, se recomandă prudență când se administrează imatinib concomitent cu substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel și chinidină). Imatinibul poate crește concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu, triazolobenzodiazepine, blocante ale canalelor de calciu din grupul dihidropiridinelor, anumiți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum sunt statinele etc.).

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariție a sângerării asociate cu utilizarea imatinib (de exemplu, hemoragie), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în loc de derivați cumarinici cum este warfarina.

*In vitro*, imatinibul inhibă activitatea izoenzimei CYP2D6 a citocromului P450 la concentrații plasmatică similare celor care influențează activitatea CYP3A4. Imatinibul administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi a avut un efect inhibitor asupra metabolizării metoprololului mediate de CYP2D6,  $C_{max}$  și ASC ale metoprololului crescând cu aproximativ 23% (Î 90% [1,16-1,30]). Ajustarea dozelor nu pare necesară atunci când imatinibul se administrează concomitent cu substraturi CYP2D6, dar, cu toate acestea, este necesară prudență în cazul substraturilor CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum este metoprololul. La pacienții tratați cu metoprolol trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

*In vitro*, imatinibul inhibă O-glucuronoconjugarea paracetamolului cu valoare  $K_i$  de 58,5 micromol/l. Această inhibare nu a fost observată *in vivo* după administrarea concomitentă a dozelor de imatinib 400 mg și paracetamol 1000 mg. Nu au fost studiate doze mai mari de imatinib și paracetamol.

De aceea, este necesară prudență atunci când se utilizează concomitent doze mari de imatinib și paracetamol.

La pacienții cu tiroidectomie tratați cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi redusă când imatinibul este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă prudență. Cu toate acestea, mecanismul interacțiunii observate nu este cunoscut în prezent.

Există experiență clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienții LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și tratamentele chimioterapice nu sunt foarte bine descrise. Poate crește incidența evenimentelor adverse la imatinib, cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia și altele, și s-a raportat că utilizarea concomitentă cu L-asparaginaza poate fi asociată cu o hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). Astfel, utilizarea imatinibului în asociere cu chimioterapice necesită precauții speciale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imakrebin.

### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea de imatinib la femeile gravide. După punerea pe piață au existat raportări privind apariția avortului spontan și a anomaliilor congenitale la nou născut la femeile tratate cu imatinib. Cu toate acestea, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru făt nu este cunoscut. Imatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă se administrează în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât și metabolitul său activ se pot distribui în lapte, la om. Raportul concentrație în lapte/concentrație plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuție a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația totală în lapte a imatinibului și metabolitului său și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imakrebin.

### Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la șobolanii masculi și femele nu a fost afectată, cu toate că au fost observate efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administrează imatinib privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții bărbați preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu imatinib trebuie să discute cu medicul lor.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta reacții adverse în timpul tratamentului cu imatinib, cum sunt amețeli, vedere încețoșată sau somnolență. De aceea, se recomandă prudență în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

Pacienții cu afecțiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase manifestări, confundabile din punct de vedere medical, care pot face dificilă evaluarea cauzei reacțiilor adverse, din cauza varietății simptomelor corelate cu boala de bază, progresia acesteia și administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

În studiile clinice efectuate la pacienții cu LMC, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost observată la 2,4% dintre pacienții diagnosticați recent, la 4% dintre pacienții în fază cronică tardivă după eșecul tratamentului cu interferon, la 4% dintre pacienții în fază accelerată după eșecul tratamentului cu interferon și la 5% dintre pacienții în criză blastică după eșecul tratamentului cu interferon. În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST, tratamentul cu imatinib a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse determinate de medicament, la 4% dintre pacienți.

Reacțiile adverse au fost similare pentru toate indicațiile, cu două excepții. La pacienții cu LMC s-a observat un procent mai mare al mielosupresiei față de pacienții cu GIST, fapt determinat, probabil, de boala de bază. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC 7 pacienți (5%), sângerări gastrointestinale (3 pacienți), sângerări intratumorale (3 pacienți) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca localizarea tumorilor gastrointestinale să fi fost cauza sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale și tumorale pot fi grave și uneori letale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate ( $\geq 10\%$ ) în ambele situații au fost greață ușoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, mialgie, crampe musculare și erupții cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile și au fost descrise în principal ca edeme periorbitale sau edeme ale

membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe și pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susținere sau prin reducerea dozei de imatinib.

Atunci când imatinibul a fost administrat în asociere cu doze mari de chemoterapice la pacienții LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, manifestată sub forma creșterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice și hiperbilirubinemiei. Avându-se în vedere baza limitată de date privind siguranța, reacțiile adverse raportate până în prezent la copii și adolescenți sunt conforme cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu LLA Ph+. Baza de date provenind de la copiii cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuși nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța.

Diferitele reacții adverse cum sunt pleurezia, ascitele, edemul pulmonar și creșterea rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub numele comun de „retenție hidrică”. Aceste reacții adverse pot fi controlate, de obicei, prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib și prin administrarea de diuretice și alte măsuri terapeutice de susținere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viața pacientului, iar câțiva pacienți în criză blastică cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au indicat rezultate speciale privind siguranța.

### Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente.

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1 Sumarul sub formă de tabel al reacțiilor adverse**

<b>Infecții și infestări</b>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie <sup>1</sup> , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reactivarea hepatitei B
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
<i>Rare</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Șoc anafilactic*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare</i>	Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
<i>Frecvente</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
<i>Rare</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
<b>Tulburări psihice</b>	

<i>Frecvente</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare</i>	Stare de confuzie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee <sup>2</sup>
<i>Frecvente</i>	Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare</i>	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Edem cerebral*
<b>Tulburări oculare</b>	
<i>Frecvente</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xerofthalmie, vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente</i>	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
<i>Rare</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Hemoragie vitreană*
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij, tinitus, surditate
<b>Tulburări cardiace</b>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă <sup>3</sup> , edem pulmonar
<i>Rare</i>	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Pericardită*, tamponadă cardiacă*
<b>Tulburări vasculare<sup>4</sup></b>	
<i>Frecvente</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Tromboză/embolism*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
<i>Frecvente</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente</i>	Revărsat pleural <sup>5</sup> , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență respiratorie acută <sup>11</sup> *, boală pulmonară interstițială*
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale <sup>6</sup>
<i>Frecvente</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală <sup>7</sup> , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare</i>	Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)*
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
<i>Frecvente</i>	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare</i>	Insuficiență hepatică <sup>8</sup> , necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare

	cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase, paniculită <sup>12</sup>
<i>Rare</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP), pemfigus*
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindrom eritrodizestic palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pseudoporfirie*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie <sup>9</sup> , artralgie, dureri osoase <sup>10</sup>
<i>Frecvente</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente</i>	Rigiditate articulară și musculară, osteonecroză*
<i>Rare</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rbdomioliză/miopatie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Întârziere a creșterii la copii*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență renală cronică
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal
<i>Rare</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente</i>	Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
<b>Investigații diagnostice</b>	
<i>Foarte frecvente</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatică a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatică a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline
<i>Rare</i>	Creștere a amilazemiei

\* Aceste tipuri de infecții au fost raportate, în principal, din experiența de după punerea pe piață a imatinibului. Aceasta include raportări spontane și reacții adverse grave raportate în studiile clinice aflate în derulare, programele extinse de acces, studiile clinice de farmacologie și studiile exploratorii privind indicații neautorizate. Deoarece aceste reacții adverse provin din raportări de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvența acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la imatinib.

<sup>1</sup> Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LMC transformată și la pacienții cu GIST.

<sup>2</sup> Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.

<sup>3</sup> Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienții cu LMC transformată comparativ cu pacienții cu LMC în fază cronică.

<sup>4</sup> Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LMC transformată (LMC-AP și LMC-BC).

<sup>5</sup> Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LMC transformată (LMC-AP și LMC-BC) comparativ cu pacienții cu LMC în fază cronică.

<sup>6+7</sup> Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.

<sup>8</sup> Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.

<sup>9</sup> În experiența de după punerea pe piață, s-a observat durere musculo-scheletică în timpul administrării tratamentului cu imatinib sau după încetarea administrării acestuia.

<sup>10</sup> Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LMC decât la pacienții cu GIST.

<sup>11</sup> Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente.

<sup>12</sup>. Inclusiv eritem nodos

### Valori anormale ale analizelor de laborator

#### *Parametrii hematologici*

Citopeniile în LMC, în special neutropenia și trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvență mai mare la doze mari  $\geq 750$  mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvența neutropeniilor ( $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) și trombocitopeniilor (număr de trombocite  $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ) de grad 3 și 4 fiind de 4 și de 6 ori mai mare în criza blastică și faza accelerată (59-64% și 44-63% pentru neutropenie, respectiv trombocitopenie), comparativ cu pacienții diagnosticați recent în faza cronică a LMC (16,7% neutropenie și 8,9% trombocitopenie). În faza cronică a LMC recent diagnosticată, gradul 4 de neutropenie ( $\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) și trombocitopenie (număr de plachete  $< 10 \times 10^9/\text{l}$ ) a fost observat la 3,6%, respectiv,  $< 1\%$  dintre pacienți. Durata mediană a episoadelor de neutropenie și trombocitopenie s-a situat, de regulă, între 2 și 3 săptămâni, respectiv între 3 și 4 săptămâni. De obicei, aceste evenimente pot fi controlate fie prin scăderea dozei, fie prin întreruperea tratamentului cu imatinib, dar în rare cazuri pot determina întreruperea permanentă a acestuia. La pacienții copii și adolescenți cu LMC cele mai frecvente efecte toxice observate au fost citopenii de gradul 3 sau 4, implicând neutropenie, trombocitopenie și anemie. Acestea apar, în general, în primele câteva luni ale tratamentului.

În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, anemia de gradul 3 și 4 a fost raportată la 5,4%, respectiv, 0,7% dintre pacienți și, cel puțin la unii dintre acești pacienți, este posibil să fi fost determinată de sângerările gastrointestinale sau intratumorale. Neutropenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 7,5%, respectiv, la 2,7% dintre pacienți, iar trombocitopenia de gradul 3 la 0,7% dintre pacienți. La niciunul dintre pacienți nu a apărut trombocitopenie de gradul 4. Scăderea numărului de leucocite (NL) și neutrofile s-a observat în special în timpul primelor șase săptămâni de tratament, cu valori care ulterior rămân relativ stabile.

#### *Parametrii biochimici*

Creșterea marcată a valorilor serice ale transaminazelor ( $< 5\%$ ) sau creșterea marcată a bilirubinemiei ( $< 1\%$ ) au fost observate la pacienții cu LMC și au fost controlate, de obicei, prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puțin de 1% dintre pacienții cu LMC. La pacienții cu GIST (studiu B2222), la 6,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alaninaminotransferază) și creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartataminotransferază) la 4,8% dintre pacienți. Creșterea bilirubinemiei a fost observată la mai puțin de 3% dintre pacienți.

Au existat cazuri de hepatită citolitică și colestatică și insuficiență hepatică; în unele cazuri, rezultatul a fost letal, inclusiv la un pacient căruia i se administrase o doză mare de paracetamol.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate:

#### *Reactivarea hepatitei B*

Reactivarea hepatitei B a fost raportată la asocierea cu inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ALB. Unele cazuri au determinat insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă ce duce la transplant hepatic sau moarte (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO e-mail: adr@anm.ro

## 4.9 Supradozaj

Experiența cu doze mai mari decât doza terapeutică recomandată este limitată. Cazuri izolate de supradozaj cu imatinib au fost raportate spontan și în literatura de specialitate. În caz de supradozaj, pacientul trebuie ținut sub observație și trebuie să se administreze tratament simptomatic adecvat. În general, rezultatul raportat în aceste cazuri a fost „ameliorat” sau „recuperat”. Evenimentele care au fost raportate la diferite valori de doze sunt următoarele:

### *Adulți*

1200-1600 mg (durata variază între 1 și 10 zile): Greață, vărsături, diaree, erupții cutanate tranzitorii, eritem, edem, tumefiere, fatigabilitate, spasme musculare, trombocitopenie, pancitopenie, dureri abdominale, cefalee, apetit alimentar scăzut.

1800-3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): Slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

6400 mg (doză unică): un caz raportat în literatura de specialitate al unui pacient care a prezentat greață, vărsături, dureri abdominale, febră, edem facial, număr scăzut de neutrofile, valoare serică crescută a transaminazelor.

8-10 g (doză unică): Au fost raportate vărsături și dureri gastrointestinale.

### *Copii și adolescenți*

Un pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 400 mg a prezentat vărsături, diaree și anorexie, iar un alt pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 980 mg a prezentat număr scăzut de leucocite și diaree.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze tratament de susținere adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de tirozin kinază BCR-ABL, codul ATC: L01EA01

#### Mecanism de acțiune

Imatinibul este un inhibitor al protein-tirozinkinazei cu moleculă mică, care inhibă puternic activitatea tirozinkinazei (TK) Bcr-Abl, precum și activitatea câtorva TK receptoare: Kit, receptorul pentru factorul celulelor stem (FCS) codificat de factorul c-Kit proto-oncogen, receptori de domeniu discoidin (DDR1 și DDR2), receptorul pentru factorul care stimulează formarea de colonii (CSF-1R) și receptorii alfa și beta pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR-alfa și PDGFR-beta). De asemenea, imatinibul poate inhiba evenimentele celulare mediate de activarea acestor kinaze receptoare.

#### Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă marcat Bcr-Abl tirozinkinaza la nivel celular *in vitro* și *in vivo*. Substanța activă inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice tinere la pacienții cu LMC cu cromozom Philadelphia pozitiv sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

*In vivo*, medicamentul dovedește acțiune anti-tumorală când este administrat în monoterapie la animalele purtătoare de celule tumorale Bcr-Abl pozitive.



De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creștere plachetar (PDGF), PDGF-R și din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, și inhibă evenimentele celulare mediate de PDGF și FCS. *In vitro*, imatinibul inhibă proliferarea și induce apoptoza în celulele tumorale stromale gastrointestinale (GIST), care exprimă o mutație activatoare a *kit*-ului. Activarea constitutivă a receptorilor PDGF sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecință a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a PDGF au fost implicate în patogeneza BMD/BMP, SHE/LEC și PDFS. Imatinibul inhibă semnalizarea și proliferarea celulară condusă de activitatea neregulată a PDGF-R și Abl kinazei.

#### Studii clinice în leucemia mieloidă cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvențele totale de răspunsuri hematologice și citogenetice și supraviețuirea fără progresia bolii. Cu excepția LMC în fază cronică recent diagnosticată nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor induse de boală sau creșterea perioadei de supraviețuire.

Au fost efectuate trei studii ample, internaționale, deschise, necontrolate, de fază II, la pacienți cu LMC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază avansată, criză blastică sau fază accelerată, la pacienți cu alte leucemii Ph+ sau cu LMC în fază cronică, dar care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon-alfa (IFN). Un studiu amplu, deschis, multicentric, internațional, randomizat, de fază III a fost efectuat la pacienți diagnosticați recent cu LMC Ph+. În plus, au fost tratați copiii și adolescenții în două studii de fază I și un studiu de fază II.

În toate studiile clinice, 38-40% dintre pacienți au avut vârstă  $\geq 60$  ani și 10-12% dintre pacienți au avut vârstă  $\geq 70$  ani.

*Faza cronică, pacienți diagnosticați recent:* Acest studiu de fază III, realizat la pacienți adulți, a comparat tratamentul cu imatinib în monoterapie cu asocierea de interferon-alfa (IFN) și citarabină (C-Ara). Pacienților care nu au răspuns la tratament (absența răspunsului hematologic complet (RHC) la 6 luni, creșterea NL, absența unui răspuns citogenetic major (RCM) la 24 luni), cei care au prezentat pierderea răspunsului (pierderea RHC sau RCM) sau intoleranță severă la tratament, li s-a permis să treacă la brațul de tratament alternativ. În brațul tratat cu imatinib, pacienților li s-a administrat 400 mg zilnic. În brațul tratat cu IFN, pacienților li s-a administrat o doză țintă de IFN de 5 MUI/m<sup>2</sup> și zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> și zi timp de 10 zile pe lună.

Au fost randomizați un total de 1106 pacienți, 553 în fiecare braț. Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe ale studiului. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval 18-70 ani), cu 21,9% din pacienți cu vârsta  $\geq 60$  ani. Au fost înrolați 59% bărbați și 41% femei; 89,9% caucazieni și 4,7% pacienți de culoare. După șapte ani de la recrutarea ultimului pacient, durata mediană a tratamentului de primă linie a fost de 82 și 8 luni în brațul tratat cu imatinib, respectiv, în brațul tratat cu IFN. Durata mediană a tratamentului secundar cu imatinib a fost de 64 luni. În total, la pacienții cărora li s-a administrat imatinib ca tratament de primă linie, doza medie zilnică administrată a fost de  $406 \pm 76$  mg. Criteriul principal final de eficacitate al studiului este supraviețuirea fără progresia bolii. Progresia a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: progresia la faza accelerată sau criză blastică, deces, pierderea RHC sau RCM sau, la pacienții care nu au obținut un RHC, o creștere a NL în ciuda controlului terapeutic adecvat. Răspunsul citogenetic major, răspunsul hematologic, răspunsul molecular (evaluarea bolii reziduale minime), intervalul de timp până la faza accelerată sau criza blastică și supraviețuirea sunt principalele criterii finale secundare. Datele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2 Răspunsul la pacienții adulți cu LMC, din studiu (date colectate în 84 luni)**

(Cele mai bune rate de răspuns)	Imatinib n=553	IFN+C-Ara n=553
Răspuns hematologic		
Rata RHC n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[ÎI 95%]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]

<b>Răspuns citogenetic</b>		
Răspuns major n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[ÎI 95%]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
RC complet n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)
RC parțial n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Răspuns molecular**</b>		
Răspuns major după 12 luni (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Răspuns major după 24 luni (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Răspuns major după 84 luni (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, testul exact Fischer		
** procentele răspunsurilor moleculare se bazează pe probele disponibile		
<b>Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):</b> Număr de leucocite < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, număr de plachete < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară.		
<b>Criterii de răspuns citogenetic: complet</b> (0% Ph+ metafaze), parțial (1–35%), minor (36–65%) sau minim (66–95%). Un răspuns major (0–35%) combină atât răspunsul complet, cât și răspunsul parțial.		
<b>Criterii de răspuns molecular major:</b> în sângele periferic, reducerea a ≥ logaritm 3 în numărul transcripțiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a reverstranscriptazei) peste o valoare inițială standardizată.		

Ratele de răspuns hematologic complet, răspuns citogenetic major și răspuns citogenetic complet la tratamentul de primă linie au fost estimate cu ajutorul abordării Kaplan-Meier, pentru care lipsa răspunsurilor a fost controlată la data ultimei examinări. Utilizând această abordare, ratele de răspuns cumulative estimate pentru tratamentul de primă linie cu imatinib s-au îmbunătățit de la 12 luni de tratament la 84 luni de tratament după cum urmează: RHC de la 96,4% la 98,4%, respectiv, RCC de la 69,5% la 87,2%.

Într-o perioadă de urmărire de 7 ani, au existat 93 (16,8%) de cazuri de progresie în brațul tratat cu imatinib: 37 (6,7%) au implicat progresia la faza accelerată/criza blastică, 31 (5,6%) pierderea RMC, 15 (2,7%) pierderea RHC sau creșterea numărului de leucocite și 10 (1,8%) decese neasociate cu LMC. În mod diferit, au existat 165 (29,8%) de cazuri în brațul tratat cu IFN+C-Ara, din care 130 s-au produs în timpul tratamentului de primă linie cu IFN+C-Ara.

Procentul estimat de pacienți fără progresie la faza accelerată sau criză blastică la 84 luni a fost semnificativ mai mare în brațul tratat cu imatinib comparativ cu brațul tratat cu IFN (92,5% comparativ cu 85,1%, p<0,001). Rata anuală a progresiei la faza accelerată sau criza blastică a scăzut în timp pe parcursul tratamentului și a fost mai mică de 1% pe an în cel de-al patrulea și cel de-al cincilea an. Procentul estimat al supraviețuirii fără progresia bolii la 84 luni a fost de 81,2% în brațul tratat cu imatinib și de 60,6% în brațul de control (p<0,001). De asemenea, ratele anuale de progresie de orice tip în cazul imatinib au scăzut în timp.

În total, 71 (12,8%) și 85 (15,4%) pacienți au decedat în cadrul grupului tratat cu imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara. După 84 luni, rata supraviețuirii totale estimate este de 86,4% (83, 90), comparativ cu 83,3% (80, 87) în grupul randomizat cu imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara (p=0,073, testul log-rank). Acest criteriu final timp până la eveniment este puternic afectat de rata ridicată de tranziție de la IFN+C-Ara la imatinib. Efectul tratamentului cu imatinib asupra supraviețuirii în faza cronică a LMC recent diagnosticate a fost examinat ulterior într-o analiză retrospectivă a datelor referitoare la imatinib raportate mai sus comparativ cu datele principale dintr-un alt studiu de fază III care a utilizat IFN+C-Ara (n=325) într-o schemă de tratament identică. În cadrul acestei analize retrospective, s-a demonstrat superioritatea imatinibului față de IFN+C-Ara în ceea ce privește supraviețuirea totală (p<0,001); în 42 luni, au decedat 47 (8,5%) pacienți tratați cu imatinib și 63 (19,4%) pacienți tratați cu IFN+C-Ara.

Gradul răspunsului citogenetic și al răspunsului molecular a avut un efect clar asupra rezultatelor pe termen lung la pacienții tratați cu imatinib. În timp ce un procent estimat de 96% (93%) din pacienții cu RCC (RCP) după 12 luni nu au prezentat progresie la faza accelerată/criza blastică după 84 luni, doar 81% din pacienții fără RMC după 12 luni nu au prezentat progresie la un stadiu avansat al LMC după 84 luni ( $p < 0,001$  în total,  $p = 0,25$  între RCC și RCP). În cazul pacienților cu o reducere a transcripțiilor Bcr-Abl de minim logaritmul 3 după 12 luni, probabilitatea de a nu prezenta în continuare progresie la faza accelerată/criza blastică a fost de 99% după 84 luni. Rezultate similare au fost constatate pe baza unei analize a punctelor de reper de 18 luni.

În acest studiu a fost permisă creșterea dozelor de la 400 mg pe zi la 600 mg pe zi și apoi de la 600 mg pe zi la 800 mg pe zi. După 42 luni de urmărire, 11 pacienți au prezentat o pierdere confirmată (în interval de 4 săptămâni) a răspunsului lor citogenetic. Din acești 11 pacienți, la 4 pacienți s-a crescut doza până la 800 mg pe zi, dintre care 2 au reobținut un răspuns citogenetic (1 parțial și 1 complet, cel din urmă obținând, de asemenea, și un răspuns molecular), în timp ce din cei 7 pacienți cărora nu li s-a crescut doza, numai unul a reobținut un răspuns citogenetic complet. Procentul unor reacții adverse a fost mai mare la cei 40 pacienți cărora doza le-a fost crescută la 800 mg pe zi, comparativ cu populația de pacienți dinaintea creșterii dozei ( $n = 551$ ). Cele mai frecvente reacții adverse au inclus hemoragii gastrointestinale, conjunctivită și creșterea transaminazelor sau bilirubinei. Alte reacții adverse au fost raportate cu frecvență mai mică sau cu aceeași frecvență.

#### *Faza cronică, eșec la interferon*

532 pacienți adulți au fost tratați cu o doză inițială de 400 mg. Pacienții au fost distribuiți în trei categorii principale: eșec hematologic (29%), eșec citogenetic (35%) sau intoleranță la interferon (36%). Pacienților li s-a administrat anterior un tratament cu IFN în doze  $\geq 25 \times 10^6$  UI pe săptămână, într-un interval median de 14 luni și au fost toți în faza cronică tardivă, cu un timp median de la diagnosticare de 32 luni. Variabila principală a eficacității studiului a fost procentul de răspuns citogenetic major (răspuns complet plus parțial, 0 până la 35% Ph+ metafaze în măduva osoasă).

În acest studiu, 65% din pacienți au realizat un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 53% (confirmat 43%) dintre pacienți (Tabelul 3). Un răspuns hematologic complet a fost realizat la 95% dintre pacienți.

#### *Faza accelerată*

Au fost incluși 235 pacienți adulți în fază accelerată. Primii 77 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 158 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală a eficacității a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie (adică dispariția blastilor din măduva hematopoietică și din sânge, dar fără revenirea deplină la normal la nivelul sângelui periferic, ca în cazul răspunsurilor complete), sau de revenire la faza cronică a LMC. Un răspuns hematologic confirmat a fost obținut la 71,5% dintre pacienți (Tabelul 3). Este, de asemenea, important că 27,7% dintre pacienți au obținut un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 20,4% (confirmat 16%) dintre pacienți. La pacienții tratați cu 600 mg, durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii totale a fost de 22,9, respectiv, de 42,5 luni.

*Criza blastică mieloidă:* au fost incluși 260 pacienți cu criză blastică mieloidă. Dintre aceștia 95 (37%) au fost tratați anterior cu chimioterapie fie pentru faza accelerată, fie pentru criza blastică („pacienți tratați anterior”), în timp ce 165 (63%) nu au fost tratați („pacienți netratați”). Primii 37 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 223 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LMC, utilizând aceleași criterii ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții

tratați cu 400 mg (16%, p=0,0220). Durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii pentru pacienții netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv, de 4,7 luni.

#### Criza blastică limfoidă

Un număr limitat de pacienți a fost înrolat în studii de fază I (n=10). Procentul răspunsului hematologic a fost de 70%, cu o durată de 2-3 luni.

**Tabelul 3 Răspunsul la pacienții adulți cu LMC, din studii**

	Studiul 0110 date după 37 luni Faza cronică, eșec la IFN (n=532)	Studiul 0109 date după 40,5 luni Faza accelerată (n=235)	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică mieloidă (n=260)
% de pacienți (Î <sub>95%</sub> )			
Răspuns hematologic <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	
Răspuns hematologic complet (RHC)	95%	42%	31% (25,2 – 36,8)
Absența semnelor de leucemie (ASL)	Nu este cazul	12%	8%
Revenire la faza cronică (RFC)	Nu este cazul	17%	5%
			18%
Răspuns citogenetic major <sup>2</sup>	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2 – 20.4)
Complet (Confirmat <sup>3</sup> ) [Î <sub>95%</sub> ]	53% (43%) [38.6–47.2]	20% (16%) [11.3–21.0]	7% (2%) [0.6 – 4.4]
Parțial	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup>Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):</b>  RHC: Studiul 0110 [număr de leucocite &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, număr de plachete &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, număr de mielocite+metamielocite &lt; 5% în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile &lt; 20%, fără afectare extramedulară] și în studiile 0102 și 0109 [NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, număr de plachete ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, fără blaști în sânge, blaști în MH &lt; 5% și fără boli extramedulare] ASL Aceleași criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și număr de plachete ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (numai pentru studiile 0102 și 0109) RFC &lt; 15% blaști în MH și SP, &lt; 30% blaști+promielocite în MH și SP, &lt; 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului (numai pentru studiile 0102 și 0109). MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic</p> <p><b><sup>2</sup>Criterii de răspuns citogenetic:</b>  Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1-35%)</p> <p><sup>3</sup> Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.</p>			

#### Copii și adolescenți

Un total de 26 pacienți copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani, diagnosticați fie cu LMC în fază cronică (n=11), fie cu LMC în criză blastică sau cu leucemii acute cu Ph+ (n=15) au fost înrolați într-un studiu de fază I, care a implicat creșterea dozelor. Aceasta a fost o populație de pacienți intens tratată anterior, la 46% dintre aceștia fiind efectuat anterior transplant de măduvă osoasă, iar la 73% dintre aceștia s-a administrat chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienții au fost tratați cu imatinib în doze de 260 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=7) și 570 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=5). Din 9 pacienți cu LMC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) s-a obținut

un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parțial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienți copii și adolescenți cu LMC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu doza de imatinib 340 mg/m<sup>2</sup> și zi, fără întreruperi, în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii și adolescenți nou diagnosticați cu LMC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților la care s-a obținut RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu imatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în leucemia mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia (translocatie Bcr-Abl) pozitiv (pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2).

### Studii clinice în LLA Ph+

#### *LLA Ph+ nou diagnosticată*

Într-un studiu controlat (ADE10) al imatinibului comparativ cu inducția chimioterapică la 55 pacienți nou diagnosticați cu vârsta de 55 ani sau peste, imatinibul utilizat ca singur medicament a indus o rată semnificativ mai mare de răspuns hematologic complet comparativ cu chimioterapia (96,3% comparativ cu 50%; p=0,0001). Când s-a administrat tratament de salvare cu imatinib la pacienții care nu au răspuns sau au avut un răspuns insuficient la chimioterapie, 9 pacienți (81,8%) din 11 au obținut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripțiilor bcr-abl la pacienții tratați cu imatinib comparativ cu brațul cu chimioterapie după 2 săptămâni de tratament (p=0,02). Tuturor pacienților li s-a administrat imatinib și chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 3) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe la 8 săptămâni. După cum era de așteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata remisiunii, supraviețuirea fără boală sau supraviețuirea totală, deși pacienții cu răspuns molecular complet și care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii (p=0,01), cât și pentru supraviețuirea fără boală (p=0,02).

Rezultatele observate în cadrul unei populații de 211 pacienți nou diagnosticați cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 și AUS01) sunt în concordanță cu rezultatele descrise anterior. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducție (vezi Tabelul 3) au condus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienți evaluabili) și o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienți evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienți evaluabili). Supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea totală (ST) a depășit constant 1 an și au fost superioare, în două studii (AJP01 și AUS01), verificării istorice (SFB p<0,001; ST p<0,0001).

**Tabelul 4** Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

<b>Studiul ADE10</b>	
Prefază	DEX 10 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-5; CF 200 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisieii	DEX 10 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), ziua 1; C-Ara 60 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-20

Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), zilele 1-5
<b>Studiul AAU02</b>	
Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i> )	Daunorubicină 30 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i> )	C-Ara 1000 mg/mP <sup>2</sup> P și 12 ore i.v. (3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/mP <sup>2</sup> Pi.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
<b>Studiul ADE04</b>	
Prefază	DEX 10 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-5; CF 200 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; Daunorubicină 45 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/mP <sup>2</sup> P i.v., (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-5; Vindesină 3 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (24 ore), ziua 1; Etopozidă 250 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), zilele 4-5; C-Ara 2 x 2 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
<b>Studiul AJP01</b>	
Tratament de inducție	CF 1,2 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (3 ore), ziua 1; Daunorubicină 60 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (1 oră), zilele 1-3; Vincristină 1,3 mg/mP <sup>2</sup> P i.v., zilele 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/mP <sup>2</sup> P și zi oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/mP <sup>2</sup> P i.v., ziua 1; Prednisolon 60 mg/mP <sup>2</sup> P oral, zilele 1-5
<b>Studiul AUS01</b>	
Tratament de inducție-consolidare	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; Doxorubicină 50 mg/mP <sup>2</sup> P i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/mP <sup>2</sup> P i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)
Întreținere	VCR 2 mg i.v., lunar, timp de 13 luni; Prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni
Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.	
C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurină; VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos	

#### Copii și adolescenți

În studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LLA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m<sup>2</sup> și zi) în asociere cu

chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinib a fost administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1, s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5, s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5, s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

**Tabelul 5 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301**

Bloc consolidare 1 (3 săptămâni)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1-5 Ifosfamidă (1,8 g/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doză q3h, x 8 doze/zi, i.v.): zilele 1-5 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 6-15 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Metotrexat i.t. (ajustat în funcție de vârstă): NUMAI ziua 1 Tratament triplu i.t. (ajustat în funcție de vârstă): zilele 8, 15
Bloc consolidare 2 (3 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, i.v.): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. sau p.o. q6h x 6 doze) iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu i.t. (ajustat în funcție de vârstă): ziua 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /doză q 12 h x 4, i.v.): zilele 2 și 3 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 4-13 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă
Bloc reinducție 1 (3 săptămâni)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /zi bolus, i.v.): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doză q12h x 4 doze, i.v.): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 UI/m <sup>2</sup> , IM): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 5-14 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Tratament triplu i.t. (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, i.v.): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. sau p.o. q6h x 6 doze) iii: zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu i.t. (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 27-36 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): zilele 43, 44 L-ASP (6000 UI/m <sup>2</sup> , i.m.): ziua 44
Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /zi bolus, i.v.): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doză q12h x 4 doze, i.v.): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 UI/m <sup>2</sup> , i.m.): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 5-14 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Tratament triplu I.T. (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 2	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, i.v.): zilele 1 și 15

(9 săptămâni)	Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. sau p.o. q6h x 6 doze) iii: zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu I.T. (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 22-26 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 27-36 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): zilele 43, 44 L-ASP (6000 UI/m <sup>2</sup> , i.m.): ziua 44
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1–4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> , în decurs de 24 ore, i.v.): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. sau p.o. q6h x 6 doze) iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu I.T. (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 8-28 Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /săptămână, p.o.): zilele 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): zilele 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): zilele 29-33 MESNA i.v.: zilele 29-33 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 34-43
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclul 5	Iradiere craniană (numai Bloc 5) 12 Gy în 8 fracții pentru toți pacienții care sunt CNS1 și CNS2 la diagnosticare 18 Gy în 10 fracții pentru pacienții care sunt CNS3 la diagnosticare VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 11-56 (Reținere 6-MP în zilele 6-10 de iradiere craniană, începând cu ziua 1 din Ciclul 5. Începere 6-MP în prima zi după finalizarea iradierii craniene.) Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /săptămână, p.o.): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6–12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /zi, p.o.): zilele 1-56 Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /săptămână, p.o.): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = factor care stimulează formarea de colonii granulocitare, VP-16 = etopozidă, MTX = metotrexat, i.v. = intravenos, s.c. = subcutanat, i.t. = intratecal, p.o. = oral, i.m. = intramuscular, ARA-C = citarabină, CPM = ciclofosfamidă, VCR = vincristină, DEX = dexametazonă, DAUN = daunorubicină, 6-MP = 6-mercaptapurină, E.Coli L-ASP = L-asparaginază, PEG-ASP = PEG asparaginază, MESNA= 2-mercaptoetan sulfonat de sodiu, iii = sau până când nivelul MTX este < 0,1 μM, q6h = la fiecare 6 ore, Gy = Gray

Studiul AIT07 a fost un studiu multicentric, deschis, randomizat, de fază II/III, care a inclus 128 pacienți (1 până la < 18 ani) tratați cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranță rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranță al imatinib la pacienții cu LLA Ph+.

#### *LLA Ph+ recidivantă/refractară*

Atunci când imatinibul a fost administrat în monoterapie la pacienții cu LLA Ph+ recidivantă/refractară, a condus, la 53 din 411 pacienți evaluabili în ceea ce privește răspunsul, la o rată de răspuns hematologic de 30% (9% complet) și la o rată de răspuns citogenetic major de 23%. (De remarcat, că din 411 pacienți, 353 au fost tratați într-un program de acces extins, fără a fi colectate datele inițiale de răspuns). Timpul median până la progresie în populația totală de 411 pacienți cu LLA Ph+ recidivantă/refractară a fost cuprins între 2,6 și 3,1 luni și mediana supraviețuirii totale la cei 401



pacienți evaluabili a fost cuprinsă între 4,9 și 9 luni. Datele au fost similare în cadrul reanalizei pentru a include numai acei pacienți cu vârsta de 55 ani sau peste.

#### Studii clinice în BMD/BMP

Experiența utilizării imatinib în această indicație este foarte limitată și se bazează pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supraviețuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiul B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți care suferă de boli cu potențial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. Acest studiu a inclus 7 pacienți cu BMD/BMP care au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi. Trei pacienți au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parțial (RHP). În momentul analizei inițiale, trei din cei patru pacienți detectați cu recombinații ale genei PDGF-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC și 1 RHP). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 20 și 72 ani.

A fost creat un registru observațional (studiul L2401) pentru a se colecta date pe termen lung privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu neoplazii mieloproliferative cu rearanjarea PDGFR- $\beta$ , tratați cu imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru, li s-a administrat imatinib în doză zilnică mediană de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată mediană de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date de evaluare hematologice, citogenetice și moleculare la 22,9 și respectiv la 17 dintre cei 23 pacienți înrolați. Dacă se presupune că pacienții pentru care nu sunt disponibile date nu au răspuns la tratament, s-au observat RHC la 20/23 (87%) pacienți, RCC la 9/23 (39,1%) pacienți, respectiv MR la 11/23 (47,8%) pacienți. Când rata de răspuns este calculată la pacienții cu minimum o evaluare validă, rata de răspuns pentru RHC, RCC și MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) și respectiv de 11/17 (64,7%).

În plus, alți 24 pacienți cu BMD/BMP au fost raportați în 13 publicații. 21 pacienți au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi, în timp ce ceilalți 3 pacienți au fost tratați cu doze mai mici. La unsprezece pacienți, au fost detectate recombinații ale genei PDGF-R, 9 din aceștia obținând un RHC și 1 RHP. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 79 ani. Într-o publicație recentă, informații actualizate de la 6 din acești 11 pacienți au arătat că toți acești pacienți au rămas în remisiune citogenetică (interval 32-38 luni). Aceeași publicație a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienți cu BMD/BMP cu recombinații ale genei PDGF-R (5 pacienți din studiul B2225). Acești pacienți au fost tratați cu imatinib un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din acești pacienți, urmărirea depășește acum 4 ani. Unsprezece pacienți au obținut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităților citogenetice și o scădere sau dispariție a transcripțiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost susținute un timp median de 49 luni (interval 19-60), respectiv, 47 luni (interval 16-59). Rata totală a supraviețuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25-234). În general, administrarea imatinib la pacienții fără translocăție genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii cu BMD/BMP. În 4 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu BMD/BMP asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m<sup>2</sup> zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

#### Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinibului la diferite populații de pacienți care suferă de boli care pun viața în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. În acest studiu, 14 pacienți cu SHE/LEC au fost tratați cu 100 mg până la 1000 mg imatinib pe zi. Alți 162 pacienți cu SHE/LEC, raportați în 35 cazuri și serii de cazuri publicate, au fost tratați cu imatinib în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalitățile citogenetice au fost evaluate la 117 din populația totală de 176 pacienți. Din acești 117 pacienți, la 61 dintre ei s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-PDGF-R $\alpha$ . Alți patru pacienți cu SHE au fost identificați ca fiind FIP1L1-PDGF-R $\alpha$ -pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toți cei 65

pacienți care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-PDGF-R $\alpha$  au obținut un RHC susținut timp de mai multe luni (interval de la 1+ la 44+ luni controlate în momentul raportării). După cum s-a raportat într-o publicație recentă, 21 din acești 65 pacienți au obținut, de asemenea, o remisiune moleculară completă cu o urmărire mediană de 28 luni (interval 13-67 luni). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 25 și 72 ani. Suplimentar, au fost raportate de către investigatori cazuri de ameliorări ale simptomatologiei și ale anormalităților disfuncționale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, al țesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/țesutului conjunctiv/aparatului vascular și tractului gastrointestinal.

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. În 3 publicații au fost raportați trei (3) pacienți cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 ani și 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m<sup>2</sup> zilnic sau în doze variind între 200 și 400 mg zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau molecular complet.

#### Studii clinice în GIST inoperabile și/sau metastatice

Un studiu de fază II, deschis, randomizat, necontrolat, multinațional s-a desfășurat la pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) inoperabile sau maligne metastatice. În acest studiu, au fost incluși și randomizați 147 pacienți care au fost tratați fie cu 400 mg, fie cu 600 mg, pe cale orală, o dată pe zi, timp de până la 36 luni. Acești pacienți au avut vârsta între 18 și 83 ani și au prezentat diagnostic patologic de GIST maligne cu Kit-pozitiv care au fost inoperabile și/sau metastatice. Imunohistochimia a fost efectuată, de obicei, cu anticorpi Kit (A-4502, antiser policlonal de iepure, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), conform analizei prin metoda care utilizează un complex peroxidază-biotină-avidină după marcarea antigenică.

Proba principală de eficacitate s-a bazat pe ratele răspunsului obiectiv. A fost necesar ca tumorile să fie măsurabile la cel puțin o localizare, iar caracterizarea răspunsului s-a bazat pe criteriile Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Răspunsul cel mai bun al tumorii în studiul STIB2222 (GIST)**

Răspunsul cel mai bun	Toate dozele (n = 147)	
	400 mg (n = 73)	600 mg (n = 74)
	n (%)	
Răspuns complet	1 (0,7)	
Răspuns parțial	98 (66,7)	
Boală stabilă	23 (15,6)	
Boală progresivă	18 (12,2)	
Neevaluabil	5 (3,4)	
Necunoscut	2 (1,4)	

Între cele două grupuri de pacienți tratați cu doze diferite nu s-a semnalat nici o diferență în ceea ce privește procentele de răspuns. Un număr semnificativ de pacienți care au fost în faza stabilă a bolii în momentul analizei interimare au obținut un răspuns parțial la tratament mai îndelungat (urmărire mediană de 31 luni). Timpul median de răspuns a fost de 13 săptămâni (Î 95% 12-23). Timpul median până la eșecul tratamentului la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 122 săptămâni (Î 95% 106-147), în timp ce la toată populația studiului a fost de 84 săptămâni (Î 95% 71-109). Supraviețuirea totală mediană nu a fost atinsă. Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii după urmărirea de 36 luni este de 68%.

În două studii clinice (studiul B2222 și un studiu intergrup S0033), doza zilnică de imatinib a fost crescută la 800 mg la pacienții cu progresia bolii la doze zilnice mai mici de 400 mg sau 600 mg. Doza zilnică a fost crescută la 800 mg la un total de 103 pacienți; 6 pacienți au obținut un răspuns parțial și 21 au obținut stabilizarea bolii lor după creșterea dozei, cu un beneficiu clinic total de 26%. Din datele

de siguranță disponibile, creșterea dozei la 800 mg pe zi la pacienții cu progresia bolii la doze mai mici de 400 mg sau 600 mg pe zi nu pare să afecteze profilul de siguranță al imatinib.

#### Studiile clinice privind GIST cu tratament adjuvant

În cadrul tratamentului adjuvant, imatinib a fost investigat într-un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, pe termen lung, placebo controlat (Z9001), la care au luat parte 773 pacienți. Vârsta acestor pacienți a variat de la 18 la 91 de ani. Au fost incluși pacienți care aveau un diagnostic histologic de GIST primară cu expresia proteinei Kit determinată prin imunochimie și o mărime a tumorii  $\geq 3$  cm ca dimensiune maximă, cu rezecție generală completă a tumorii GIST primare în decurs de 14-70 zile înainte de înregistrare. După rezecția tumorii GIST primare, pacienții au fost randomizați într-unul din cele două brațe: imatinib 400 mg pe zi sau placebo echivalent, timp de un an.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR), definită ca timpul de la data randomizării până la data recidivei sau a decesului de orice cauză.

Imatinibul a prelungit semnificativ SFR, 75% din pacienți neprezentând recidive după 38 de luni în grupul tratat cu imatinib, față de 20 de luni în grupul cu placebo (intervale de încredere 95%, [30 - neestimabil]; respectiv, [14 - neestimabil]); (rata riscului = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). După un an, SFR generală era semnificativ superioară pentru imatinib (97,7%), față de placebo (82,3%), ( $p < 0,0001$ ). Riscul de recidivă a fost, astfel, redus cu aproximativ 89% în grupul tratat cu imatinib, comparativ cu placebo (rata riscului = 0,113 [0,049-0,264]).

Riscul de recidivă la pacienții care au suferit o rezecție chirurgicală a tumorii GIST primare a fost evaluat retrospectiv, pe baza următorilor factori de prognostic: mărimea tumorii, indicele mitotic, localizarea tumorii. Au fost disponibile date privind indicele mitotic pentru 556 din cei 713 pacienți care au format populația în intenție de tratament (ITT). Rezultatele analizelor subgrupurilor conform clasificărilor riscurilor ale United States National Institutes of Health (Institutele Naționale de Sănătate ale Statelor Unite - NIH) și Armed Forces Institute of Pathology (Institutul de Patologie al Forțelor Armate - AFIP) sunt indicate în Tabelul 7. Nu s-au observat beneficii în grupurile cu risc mic și foarte mic. Nu s-au observat beneficii privind supraviețuirea totală.

**Tabelul 7 Sinteza analizelor SFR din studiul Z9001, conform clasificărilor riscurilor NIH și AFIP**

Criterii de risc	Nivel de risc	% din pacienți	Nr de evenimente/ Nr de pacienți	Rata globală a riscului (interval de încredere 95%)	Rate SFR (%)	
					12 luni	24 luni
					Imatinib față de placebo	Imatinib față de placebo
NIH	Mic	29,5	0/86 față de	NE 0,59 (0,17; 2,10) 0,29 (0,18; 0,49)	100 față de	100 față de
	Intermediar	25,7	2/90		98,7	de 95,5
	Mare	44,8	4/75 față de 6/78 21/140 față de 51/127		100 față de 94,8 94,8 față de 64,0	97,8 față de de 89,5 80,7 față de 46,6
AFIP	Foarte mic	20,7	0/52 față de	NE NE 0,16 (0,03; 0,70) 0,27 (0,15; 0,48)	100 față de	100 față de
	Mic	25,0	2/63		98,1	93,0
	Moderat	24,6	2/70 față de		100 față de	97,8 față de
	Mare	29,7	0/69		100	100
			2/70 față de 11/67 16/84 față de 39/81		97,9 față de 90,8 98,7 față de 56,1	97,9 față de 73,3 79,9 față de 41,5

\*Întreaga perioadă de urmărire NE- nu se poate estima

Un al doilea studiu multicentric, deschis, de fază III (SSG XVIII/AIO) a comparat tratamentul cu imatinib 400 mg/zi, cu durata de 12 luni cu tratamentul cu durata de 36 luni la pacienți după rezecția chirurgicală a GIST și care prezintă următoarele: diametrul tumorii > 5 cm și indice mitotic > 5/50 câmpuri microscopice de mare putere (HPF); sau diametrul tumorii > 10 cm și orice indice mitotic sau tumoră de orice dimensiuni cu indice mitotic > 10/50 HPF sau tumori rupte în cavitatea peritoneală. A existat un total de 397 pacienți care au consimțit să participe la studiu și care au fost randomizați în cadrul studiului (199 pacienți în brațul de tratament cu durata de 12 luni și 198 pacienți în brațul de tratament cu durata de 36 de luni), vârsta mediană a fost de 61 ani (interval 22 până la 84 ani). Timpul median de urmărire a fost de 54 luni (de la data randomizării până la data centralizării datelor), cu un total de 83 luni între primul pacient randomizat și data centralizării datelor.

Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără recurența bolii (SRB), definită ca intervalul de timp de la data randomizării la data recurenței bolii sau deces din orice cauză.

Tratamentul cu imatinib cu o durată de treizeci și șase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supraviețuire fără recurența bolii, comparativ cu tratamentul cu imatinib cu durata de 12 luni (cu rata globală a riscului (RR) = 0,46 [0,32, 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tabelul 8, Figura 1).

În plus, tratamentul cu imatinib cu o durată de treizeci și șase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supraviețuire totală (ST), comparativ cu tratamentul cu imatinib cu o durată de 12 luni (RR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tabelul 8, Figura 2).

Durata mai lungă a tratamentului (> 36 luni) poate întârzia apariția altor recurențe; cu toate acestea, impactul acestor date asupra supraviețuirii totale rămâne necunoscut.

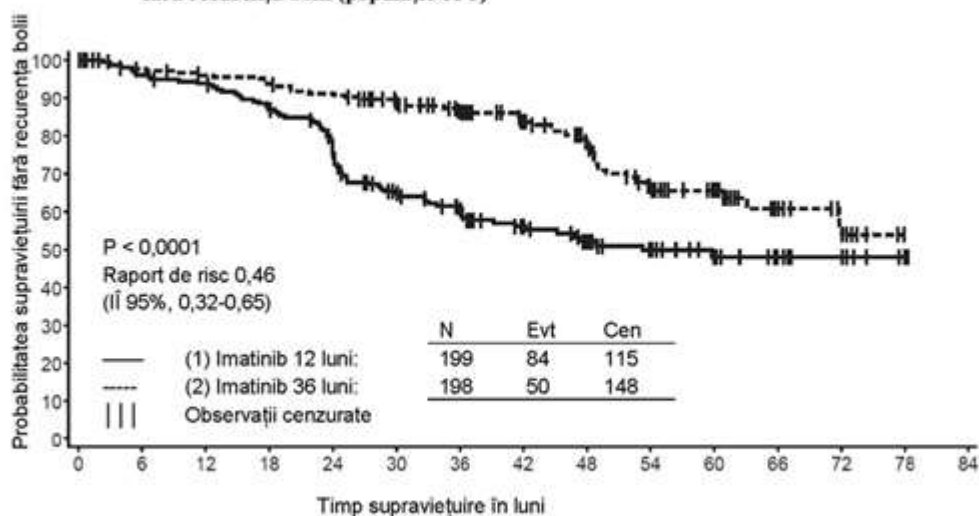
Numărul total de decese a fost de 25 pentru brațul de tratament cu durata de 12 luni și de 12 pentru brațul de tratament cu durata de 36 luni.

Tratamentul cu imatinib timp de 36 de luni a fost superior tratamentului cu durata de 12 luni în analiza ITT, adică inclusiv întreaga populație a studiului. În cadrul analizei planificate a subgrupelor după tipul de mutație, RR pentru SRB în timpul celor 36 de luni de tratament pentru pacienți cu mutația exon 11 a fost de 0,35 [II 95%: 0,22, 0,56]. Din cauza numărului redus de evenimente observate, nu pot fi trase concluzii pentru alte subgrupe de mutații mai puțin frecvente.

**Tabelul 8 Tratament cu Imatinib cu durata de 12 luni și 36 luni (SSGXVIII/Studiul AIO)**

	<b>Braț de tratament cu durata 12 luni %(II)</b>	<b>Braț de tratament cu durata de 36 luni %(II)</b>
<b>SRB</b>		
12 luni	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 luni	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 luni	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 luni	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 luni	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
<b>Supraviețuire</b>		
36 luni	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 luni	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 luni	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

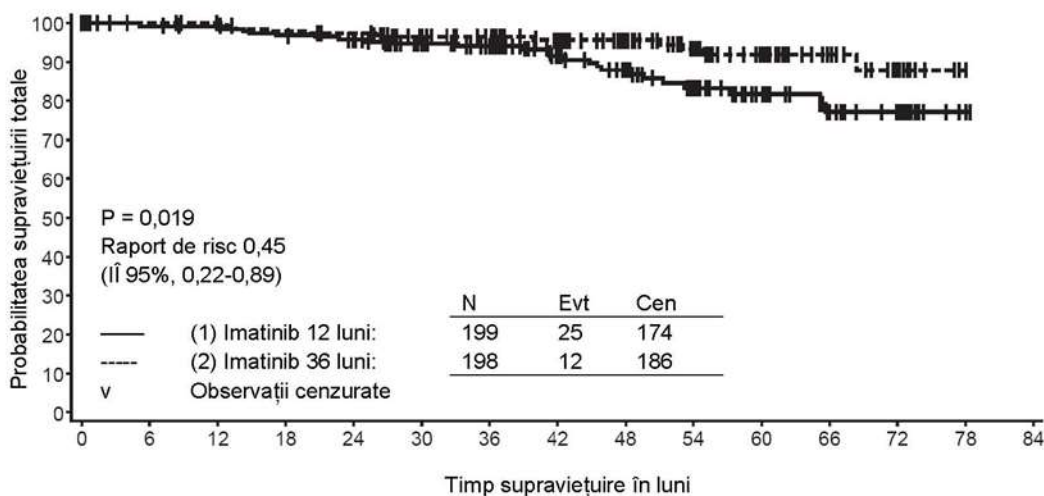
**Figura 1** Estimări Kaplan-Meier privind criteriul principal final de evaluare supraviețuire fără recurența bolii (populație ITT)



Risc: Evenimente

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

**Figura 2** Estimări Kaplan-Meier pentru supraviețuire totală (populație ITT)



Risc: Evenimente

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu GIST cu c-Kit pozitiv. În 7 publicații au fost raportați șaptesprezece (17) pacienți cu GIST (cu sau fără mutații Kit și PDGF-R). Vârsta acestor pacienți a variat între 8 și 18 ani, iar imatinib a fost administrat atât în tratamentul adjuvant, cât și în tratamentul metastazelor, în doze variind între 300 și 800 mg zilnic. La majoritatea pacienților copii și adolescenți tratați pentru GIST, au lipsit datele care să confirme mutațiile c-Kit sau PDGF-R care ar fi putut conduce la rezultate clinice mixte.

### Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu 800 mg imatinib. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în

studiu. Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați fie cu 400 mg (4 cazuri), fie cu 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Cinci (5) pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17:22)[(q22;q13)] sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu PDFS. În 3 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu PDFS și rearanjamente ale genei PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 0 luni și 14 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 50 mg zilnic sau în doze variind între 400 și 520 mg/m<sup>2</sup> zilnic. Toți pacienții au obținut răspuns parțial și/sau complet.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Farmacocinetica imatinibului

Farmacocinetica imatinibului a fost evaluată pentru intervalul de doze de la 25 mg la 1000 mg. Profilurile farmacocinetice în plasmă au fost analizate în ziua 1 și, fie în ziua 7, fie în ziua 28, când concentrațiile plasmatice au devenit constante.

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie a imatinibului este de 98%. A existat o mare variabilitate interindividuală a valorilor ASC ale imatinibului după o doză administrată oral. Atunci când medicamentul a fost administrat cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere cu 11% a C<sub>max</sub> și prelungire a t<sub>max</sub> cu 1,5 ore), cu o mică scădere a ASC (7,4%), comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul unei intervenții chirurgicale gastrointestinale în antecedente asupra absorbției medicamentului nu a fost investigat.

### Distribuție

Pe baza experimentelor *in vitro*, la concentrațiile plasmatice de imatinib relevante clinic, procentul de legare de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 95%, în principal de albumină și alfa-acid-glicoproteină, în timp ce procentul de legare de lipoproteine a fost mic.

### Metabolizare

La om, principalul metabolit circulant este derivatul piperazinic N-demetilat care, *in vitro*, prezintă o potență similară cu medicamentul nemodificat. ASC a acestui metabolit reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea a medicamentului nemodificat.

Imatinibul și metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă (ASC<sub>(0-48ore)</sub>). Diferența de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliți minori.

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 care catalizează biotransformarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI<sub>50</sub> 50 μM) și fluconazolul (CI<sub>50</sub> 118 μM) au demonstrat inhibare a metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

*In vitro*, imatinibul s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4/5. Valorile K<sub>i</sub> în microzomii hepatice la om au fost de 27, 7,5, respectiv, 7,9 μmol/l. Concentrațiile plasmatice maxime ale imatinibului la pacienți sunt de 2-4 μmol/l, în consecință fiind posibilă inhibarea metabolizării mediate de CYP2D6 și/sau CYP3A4/5 a medicamentelor administrate concomitent. Imatinibul nu a interferat cu biotransformarea 5-fluorouracil, dar a inhibat metabolizarea paclitaxelului ca rezultat al inhibării competitive a CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7 μM). Această valoare a K<sub>i</sub> este mult mai mare decât concentrațiile plasmatice de imatinib previzibile la pacienți, ca

urmare, nefiind de așteptat nicio interacțiune în cazul administrării concomitente a imatinibului fie cu 5-fluorouracil, fie cu paclitaxel.

### Eliminare

Pe baza eliminării compusului (compușilor) după administrarea unei doze orale de imatinib marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) și în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în fecale), restul fiind metabolizi.

### Farmacocinetica în plasmă

După administrarea orală la voluntari sănătoși,  $t_{1/2}$  a fost de aproximativ 18 ore, ceea ce sugerează că administrarea în doză unică zilnică este adecvată. Creșterea ASC medii la creșterea dozei a fost liniară și proporțională cu dozele de imatinib administrate oral, în intervalul de doze de 25 mg-1000 mg. După administrări repetate în doză unică zilnică, nu s-au observat modificări ale cineticii imatinibului, iar acumularea la starea de echilibru a fost de 1,5-2,5 ori mai mare.

### Farmacocinetica la pacienții cu GIST

La pacienții cu GIST expunerea la starea de echilibru a fost de 1,5 ori mai mare decât cea observată la pacienții cu LMC la aceeași doză (400 mg pe zi). Pe baza analizei preliminare populaționale la pacienții cu GIST, au fost identificate trei variabile (albumina, NL și bilirubina) care au o relație semnificativă static cu farmacocinetica imatinibului. Valorile scăzute ale albuminemiei au determinat un clearance scăzut (Cl/f); iar creșterea NL a dus la o reducere a Cl/f. Cu toate acestea, aceste asocieri nu sunt suficient de mari pentru a justifica ajustarea dozei. La această populație de pacienți, prezența metastazelor hepatice ar putea determina insuficiență hepatică și scăderea metabolizării.

### Farmacocinetica populațională

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională la pacienții cu LMC, s-a observat o influență mică a vârstei pacienților asupra volumului de distribuție (creștere cu 12% la pacienții > 65 ani). Această modificare nu este considerată semnificativă clinic. Efectul greutății corporale asupra clearance-ului imatinibului este următorul: pentru un pacient cu greutatea de 50 kg este anticipat un clearance mediu de 8,5 l/oră, în timp ce pentru un pacient cu greutatea de 100 kg clearance-ul va crește la 11,8 l/oră. Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru a justifica ajustarea dozei în funcție de greutate. Sexul nu influențează cinetica imatinibului.

### Farmacocinetica la copii și adolescenți

Ca și la pacienții adulți, imatinibul a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți din ambele studii, de fază I și fază II. La copii și adolescenți, administrarea unor doze de 260 mg/m<sup>2</sup> și zi, respectiv 340 mg/m<sup>2</sup> și zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC<sub>(0-24)</sub> în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea zilnică de doze repetate.

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienții copii și adolescenți cu tulburări hematologice (LMC, LLA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului crește direct proporțional cu suprafața corporală (SC). După corecția efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la imatinib. Analiza a confirmat faptul că expunerea la imatinib a pacienților copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără a se depăși 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienților adulți cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

### Insuficiența funcțiilor unor organe

Imatinibul și metabolizii săi nu se excretă în proporție semnificativă pe cale renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată par să prezinte o expunere plasmatică mai mare decât pacienții cu funcție renală normală. Creșterea este de aproximativ 1,5 – 2 ori, corespunzând unei creșteri de 1,5 ori a concentrației plasmatice a AGP, de care imatinibul este puternic legat. Clearance-ul imatinibului

liber este similar, probabil, la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu funcție renală normală, deoarece excreția renală reprezintă doar o cale minoră de eliminare a imatinibului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Deși rezultatele analizei farmacocinetice au indicat faptul că există o variabilitate interindividuală considerabilă, expunerea medie la imatinib nu a crescut la pacienții cu grade diferite de disfuncție hepatică, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al imatinibului a fost evaluat la șobolan, câine, maimuță și iepure.

Studiile de toxicitate după doze repetate au evidențiat modificări hematologice ușoare până la moderate la șobolan, câine și maimuță, asociate cu modificări ale măduvei hematopoietice la șobolan și câine.

Ficatul a fost organul țintă la șobolan și câine. Au fost observate creșteri ușoare până la moderate ale valorilor serice ale transaminazelor și o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor, proteinelor totale și albuminei la ambele specii. Nu s-au observat modificări histopatologice la ficatul de șobolan. La câinii tratați timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate hepatică severă, cu creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză și hiperplazie a canalelor biliare.

La maimuțele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea și dilatarea focală a tubulilor renali și nefroză tubulară. Creșterea uremiei și creatininemiei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La șobolan, hiperplazia epitelului de tranziție în papila renală și în vezica urinară a fost observată la doze  $\geq 6$  mg/kg într-un studiu cu durata de 13 săptămâni, fără modificări ale parametrilor plasmatici sau urinari. În timpul tratamentului cronic cu imatinib a fost observată o creștere a frecvenței infecțiilor oportuniste.

Într-un studiu cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuțe, nu a fost stabilit NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacții adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă administrată la om de 800 mg, raportată la suprafața corporală. Tratamentul a determinat agravarea infecției malarice, în general, supresată la aceste animale.

Imatinibul nu a fost considerat genotoxic când a fost testat *in vitro* pe celule bacteriene (testul Ames), *in vitro* pe celule de mamifere (limfom de șoarece) și *in vivo* prin testul micronucleilor la șobolan. Efecte genotoxice pozitive au fost obținute pentru imatinib la un test *in vitro* efectuat pe celule de mamifere (ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberație cromozomială) în prezența activării metabolice. Doi produși intermediari din procesul de fabricație, care sunt prezenți și în produsul final, sunt pozitivi pentru mutagenitate în testul Ames. Unul din acești produși intermediari a fost, de asemenea, pozitiv în testul limfomului de șoarece.

Într-un studiu privind fertilitatea efectuat la șobolani masculi, tratați timp de 70 zile înaintea împerecherii, greutatea testiculelor și epididimului, precum și procentul de mobilitate al spermatozoizilor au scăzut la doza de 60 mg/kg, aproximativ egală cu doza clinică maximă administrată la om, de 800 mg pe zi, raportată la suprafața corporală. Aceasta nu a fost observată la doze  $\leq 20$  mg/kg. O reducere ușoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine la doze administrate oral  $\geq 30$  mg/kg. Când femelele de șobolan au fost tratate timp de 14 zile înainte de împerechere și până în ziua a 6-a de gestație, nu a fost observat niciun efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de șobolan, s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă și un număr redus de fete vii. Aceasta nu s-a observat la doze  $\leq 20$  mg/kg.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, efectuat la șobolan cu doze administrate oral, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fete născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația urmașilor  $F_1$ , la aceeași doză, greutatea corporală medie a



fost scăzută de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în grupul de moștenitori F<sub>1</sub> nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele, cât și pentru generația F<sub>1</sub>, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

La șobolan, imatinibul a fost teratogen când a fost administrat în timpul organogenezei în doze  $\geq 100$  mg/kg, aproximativ egale cu doza clinică maximă administrată la om de 800 mg pe zi, raportată la suprafața corporală. Efectele teratogene observate au inclus exencefalia sau encefalocelul, absența/reducerea oaselor frontale și absența oaselor parietale. Aceste efecte nu s-au observat la doze  $\leq 30$  mg/kg.

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întâzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m<sup>2</sup>. Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțarcare) a fost observată o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii pediatrică medii, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 și 60 mg/kg și zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevității masculilor la doze de 60 mg/kg și zi și a femelelor la  $\geq 30$  mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) și papilom glandular prepuțial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificările neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuțială și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroide, glandele suprarenale și stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg pe zi, respectiv doza de 800 mg pe zi și de 0,4 ori expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoamele intestinului subțire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg pe zi, respectiv, doza de 800 mg pe zi și de 1,2 ori expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg și zi.

Nu sunt clarificate încă mecanismul și relevanța pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolan.

Leziunile non-neoplazice neidentificate în studiile preclinice anterioare au fost la nivelul aparatului cardiovascular, pancreasului, organelor endocrine și dinților. Cele mai importante modificări au inclus hipertrofia și dilatarea cardiacă, care au dus la simptome de insuficiență cardiacă la unele animale.

Substanța activă, imatinib, prezintă un risc pentru mediul înconjurător pentru organismele din sedimente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Celuloză microcristalină  
Hidroxipropilceluloză  
Povidonă  
Crospovidonă (Tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Talc  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PE-PVdC/aluminiu

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu

Cutii conținând 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Labormed Pharma S.A.  
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, Sector 3, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI(ILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11411/2019/01-07

11412/2019/01-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022