

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Terapie 100 mg comprimate filmate
Imatinib Terapie 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Comprimate filmate de formă rotundă, de culoare galben închis până la portocaliu maroniu, marcate cu 'I' și '1' de o parte și de alta a liniei mediane de rupere pe o față și plane pe cealaltă față. Comprimatele filmate de formă rotundă au diametrul de 7,65 mm ± 0,20 mm.

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare galben închis până la portocaliu maroniu, marcate cu 'I' și '2' de o parte și de alta a liniei mediane de rupere pe o față și plane pe cealaltă față. Comprimatele filmate de formă ovală au lungimea de 15,15 mm ± 0,20 mm și lățimea de 8,15 mm ± 0,20 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib este indicat pentru tratamentul

- Pacienților adulți, adolescenți și copii nou diagnosticați cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- Pacienților adulți, adolescenți și copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu interferon-alfa sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- Pacienților adulți, adolescenți și copii nou diagnosticați 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 (PDGFR).
- Pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare FIP1L1-PDGFR α .

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

Imatinib 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 rezechției 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, copiii și adolescenții, eficacitatea imatinibului se bazează pe ratele globale de răspuns hematologic și citogenetic și supraviețuirea fără progresia bolii în LGC, ratele de răspuns hematologic și citogenetic în LLA Ph+, BMD/BMP, ratele de răspuns hematologic în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS și GIST inoperabile și/sau metastatice, precum și pe supraviețuirea fără recidivă în cazul tratamentului adjuvant în GIST. La pacienții cu BMD/BMP asociate recombinărilor genei PDGFR, experiența utilizării imatinib este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticată, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de supraviețuire 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 cum este adecvat.

Pentru obținerea dozelor de 400 mg și mai mari (vezi recomandările privind dozele de mai jos) este disponibil un comprimat filmat de 400 mg divizabil.

Pentru alte doze decât cele de 400 mg și 800 mg (vezi recomandările privind dozele de mai jos) este disponibil un comprimat filmat de 100 mg divizabil.

Doza în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LGC în fază cronică. Faza cronică a LGC este definită prin îndeplinirea tuturor criteriilor următoare: blaști < 15% în sânge și în măduva hematopoietică, bazofile în sânge periferic < 20%, plachete > 100 x 10⁹ /l.

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezența unuia dintre următoarele criterii: blaști ≥ 15%, dar < 30% în sânge sau în măduva hematopoietică, blaști plus promielocite ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică (având < 30% blaști), bazofile în sânge periferic ≥ 20%, plachete < 100 x 10⁹ /l, fără legătură cu tratamentul.

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LGC în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaști ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

Durata tratamentului: în studiile clinice, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la apariția progresiei bolii. 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 fază cronică a bolii, sau de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrare sub formă de 400 mg de două ori pe zi) la pacienții în fază accelerată sau criză blastică, în absența unor reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe neasociate leucemiei, în următoarele circumstanțe: progresia bolii (în orice moment); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de

tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariția 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 LGC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Doza zilnică recomandată este de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ la copii și adolescenți cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (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: progresia bolii (în orice moment); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariția 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 pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LLA Ph+. Medicii hematologi experți 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 adulți cu LLA Ph+, nou diagnosticați, 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 imatinib în doză de 600 mg/zi este sigură, eficace și poate fi administrată până la progresia bolii.

Doza în LLA Ph+ la pacienții copii și adolescenți

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

Doza în BMD/BMP

Doza recomandată de imatinib 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). La momentul analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 47 luni (24 zile – 60 luni).

Doza în SHE/LEC

Doza recomandată de imatinib 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 la medicament, dacă evaluările demonstrează prezența unui răspuns insuficient la tratament. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul continuă să obțină beneficii.

Doza în GIST

Doza recomandată de imatinib 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 a bolii la doză mai mică (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului: În studiile clinice desfășurate la pacienții cu GIST, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. La momentul 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 imatinib 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 tratamentului în cadrul studiului clinic de susținere a acestei indicații a fost de 36 luni (vezi pct. 5.1).

Doza în PDFS

Doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi pentru pacienții adulți cu PDFS.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

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

În cazul în care concentrațiile plasmatiche ale bilirubinei sunt >3 x limita superioară a valorilor normale la nivel de instituție (LSNI) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt >5 x LSNI, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatiche ale bilirubinei revin la valori $<1,5$ x LSNI și valorile serice ale transaminazelor revin la valori $<2,5$ x LSNI. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat apoi 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 de la 340 la 260 mg/m² 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 trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul trombocitelor $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). |
| Faza cronică a LGC, 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 trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul trombocitelor $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinibului la doza redusă de 300 mg. |

| | | |
|--|--|---|
| Faza cronică a LGC la pacienții copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m ²) | NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 50 x 10 ⁹ /l | 1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și numărul trombocitelor ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 50 x 10 ⁹ /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinibului la doza redusă de 260 mg/m ² . |
| Faza accelerată a LGC și criza blastică și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg) | ^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 10 x 10 ⁹ /l | 1. Se verifică dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l și numărul trombocitelor ≥ 20 x 10 ⁹ /l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg. |
| Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m ²) | ^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 10 x 10 ⁹ /l | 1. Se verifică dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m ² . 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 200 mg/m ² . 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l și numărul trombocitelor ≥ 20 x 10 ⁹ /l, apoi tratamentul se reia cu doza de 200mg/m ² . |
| PDFS (la doza de 800 mg) | NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 50 x 10 ⁹ /l | 1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și numărul trombocitelor ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza de 600 mg. 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul trombocitelor < 50 x 10 ⁹ /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinibului la doza redusă de 400 mg. |
| NAN = număr absolute de neutrofile ^a apare după cel puțin 1 lună de tratament | | |

Grupe speciale de pacienți

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

Siguranța și eficacitatea utilizării imatinibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu BMD/BMP, PDFS, GIST și SHE/LEC, nu a fost stabilită în cadrul studiilor clinice. Datele publicate care sunt disponibile în prezent sunt sumarizate la punctul 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Insuficiența hepatică: Imatinibul este metabolizat în principal în ficat. Pacienților cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată, de 400 mg pe zi. 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 | Bilirubină totală: = 1,5 LSNI AST: >LSNI (poate fi normală sau <LSNI dacă bilirubina totală este >LSNI) |
| Moderată | Bilirubină totală: >1,5–3,0 LSNI AST: orice valoare |
| Severă | Bilirubină totală: >3-10 LSNI AST: orice valoare |

LSNI = limita superioară a valorilor normale la nivel de instituție

AST = aspartat-aminotransferază

Insuficiența 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).

Pacienți 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 gastro-intestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată divizat, adică 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate, comprimatele pot fi dizolvate 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 dizolvarea completă a comprimatului (comprimatelor).

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, quinidină) 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 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).

Toxicitate hepatică

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 de sânge periferic și valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Trebuie notat 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 disfuncția hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Retenție hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienții nou diagnosticați cu LGC 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 pentru insuficiența 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 cu celule 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 steroizi cu acțiune sistemică, luării de măsuri de susținere circulatorie 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 PDGFR ar putea fi asociate cu valori crescute ale numărului eozinofilelor. Prin urmare, înainte de administrarea 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 oricare din aceste valori sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avută în vedere urmărirea pacientului efectuată de un specialist cardiolog și utilizarea profilactică de steroizi 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 nivel de 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 LGC, LLA și alte boli (vezi pct. 4.8). Dacă este necesar, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a administrării imatinib.

Sindromul de liză tumorală

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

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Imatinib Terapie, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Imatinib Terapie trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Fototoxicitate

Expunerea la lumina directă a soarelui trebuie evitată sau redusă la minim, din cauza riscului de fototoxicitate asociată tratamentului cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum îmbrăcămintea de protecție și creme cu factor de protecție solară (SPF) mare.

Microangiopatie trombotică

Inhibitorii de tirozin kinază BCR-ABL (TKI) au fost asociați cu microangiopatie trombotică (MAT), incluzând rapoarte individuale de caz pentru imatinib (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient la care se administrează imatinib, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie oprit definitiv și trebuie concepută o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13 sunt crescute și se asociază cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu imatinib nu trebuie reluat.

Analize de laborator

În timpul tratamentului cu imatinib, trebuie efectuate periodic hemoleucograme complete. Tratamentul cu imatinib al pacienților cu LGC 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 LGC sau în criză blastică, comparativ cu cei aflați în faza cronică a LGC. 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 plasmatiche 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 LGC, a fost raportată o scădere semnificativă din punct de vedere 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, indiferent de status-ul puberal sau sex. Efectele pe termen lung ale tratamentului de lungă durată cu imatinib asupra creșterii la copii sunt necunoscute. Prin urmare, 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 la imatinib (C_{max} și ASC 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 enzimaticice (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 valoarea C_{max} și ASC 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, borteomib, docetaxel și quinidină). Imatinibul poate crește concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu triazolo-benzodiazepine, 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 plasmaticice 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 mediată de

CYP2D6, valorile C_{max} și ASC ale metoprololului crescând cu aproximativ 23% (Î 90% [1,16-1,30]). Ajustarea dozelor nu pare necesară atunci când imatinib se administrează concomitent cu substraturi ale 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 o 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.

La pacienții cu LLA Ph+ există experiență clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de imatinib și chimioterapice (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și tratamentele chimioterapice nu sunt foarte bine descrise. Poate crește incidența evenimentelor adverse la imatinib, adică 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

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea de imatinib la femeile gravide. După punerea pe piață, la femeile tratate cu imatinib au existat raportări privind apariția avortului spontan și a malformațiilor congenitale la nou născut. 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 o singură pacientă, 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 combinată 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 care utilizează imatinib nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu imatinib.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la șobolani masculi și femele nu a fost afectată deși 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 LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse legate de medicament a fost observată la 2,4% dintre pacienții nou diagnosticați, 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 LGC s-a observat o incidență mai mare a 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, 7 pacienți (5%) au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC, dintre care 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 periorbitare 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 cu LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, manifestată sub forma creșterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice și hiperbilirubinemie. Având în vedere baza de date limitată referitoare la siguranță, reacțiile adverse raportate până în prezent la copii și adolescenți sunt concordante cu profilul de siguranță cunoscut de la pacienții adulți cu Ph+ ALL. Baza de date referitoare la siguranță pentru copiii și adolescenții cu Ph+ALL este foarte limitată însă nu au fost identificate noi probleme de siguranță.

Diferitele reacții adverse cum sunt efuziunea pleurală, 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 efuziune pleurală, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au indicat rezultate deosebite 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. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: 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. Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse

| | |
|--|--|
| Infecții și infestări | |
| Mai puțin frecvente | Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis |
| Rare | Micoză |
| Cu frecvență necunoscută | Reactivare a hepatitei B |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | |
| Rare | Sindrom de liză tumorală |
| Cu frecvență necunoscută | Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii* |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Cu frecvență necunoscută | Șoc anafilactic* |
| Tulburări hematologice și limfatice | |
| Foarte frecvente | Neutropenie, trombocitopenie, anemie |
| Frecvente | Pancitopenie, neutropenie febrilă |
| Mai puțin frecvente | Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie |
| Rare | Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică |
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Frecvente | Anorexie |
| Mai puțin frecvente | Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie |
| Rare | Hiperkaliemie, hipomagneziemie |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente | Insomnie |
| Mai puțin frecvente | Depresie, scădere a libidoului, anxietate |
| Rare | Stare de confuzie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Foarte frecvente | Cefalee ² |
| Frecvente | Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie |
| Mai puțin frecvente | Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite, tremor, hemoragie cerebrală |
| Rare | Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică |
| Cu frecvență necunoscută | Edem cerebral* |
| Tulburări oculare | |
| Frecvente | Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată |
| Mai puțin frecvente | Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular |
| Rare | Cataractă, glaucom, edem papilar |
| Cu frecvență necunoscută | Hemoragie vitreană* |
| Tulburări acustice și vestibulare | |
| Mai puțin frecvente | Vertij, tinitus, surditate |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puțin frecvente | Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , edem pulmonar |

| | |
|---|---|
| Rare | Aritmie, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic |
| Cu frecvență necunoscută | Pericardită*, tamponadă cardiacă* |
| Tulburări vasculare⁴ | |
| Frecvente | Eritem facial, hemoragie |
| Mai puțin frecvente | Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud |
| Cu frecvență necunoscută | Tromboză/embolism* |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| Frecvente | Dispnee, epistaxis, tuse |
| Mai puțin frecvente | Revărsat pleural ⁵ , dureri faringolaringiene, faringită |
| Rare | Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară |
| Cu frecvență necunoscută | Insuficiență respiratorie acută ¹⁰ *, boală pulmonară interstițială* |
| Tulburări gastrointestinale | |
| Foarte frecvente | Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale ⁶ |
| Frecvente | Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită |
| Mai puțin frecvente | Stomatită, ulcerăție bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită |
| Rare | Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală |
| Cu frecvență necunoscută | Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)* |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice |
| Mai puțin frecvente | Hiperbilirubinemie, hepatită, icter |
| Rare | Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Foarte frecvente | Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie |
| Frecvente | Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate |
| Mai puțin frecvente | Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclație, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase, paniculită ¹² |
| Rare | 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* |
| Cu frecvență necunoscută | Sindrom eritrodizestezie palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pseudoporfirie* |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | |
| Foarte frecvente | Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie ⁹ , artralgie, dureri osoase ¹⁰ |
| Frecvente | Tumefiere a articulațiilor |
| Mai puțin frecvente | Rigiditate articulară și musculară, osteonecroză* |
| Rare | Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie |
| Cu frecvență necunoscută | Întârzierea creșterii la copii* |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | |

| | |
|---|---|
| Mai puțin frecvente | Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor |
| Cu frecvență necunoscută | Insuficiență renală cronică |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui | |
| Mai puțin frecvente | Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânelor, edem scrotal |
| Rare | Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| Foarte frecvente: | Retenție hidrică și edeme, fatigabilitate |
| Frecvente: | Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară |
| Mai puțin frecvente: | Dureri toracice, stare generală de rău |
| Investigații diagnostice | |
| Foarte frecvente | Creștere ponderală |
| Frecvente | Scădere ponderală |
| Mai puțin frecvente | Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline |
| Rare | Creștere a amilazemiei |

* Aceste tipuri de infecții au fost raportate, în principal, din experiența de după punerea pe piață a imatinib. 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.

¹ Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.

² Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.

³ Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienți cu LGC transformată comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.

⁴ 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 LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC).

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

⁶⁺⁷ Durerile abdominale și hemoragiile gastro-intestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.

⁸ Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.

⁹ În experiența de după punerea pe piață, s-a observat durere musculo-scheletică în timpul administrării tratamentului cu imatinib sau după întreruperea definitivă a administrării acestuia.

¹⁰ Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.

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

¹² Inclusiv eritemul nodos.

Valori anormale ale analizelor de laborator

Hematologie

Citopeniile în LGC, în special neutropenia și trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvență mai mare la doze mari ≥ 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 până la 6 ori mai mare

în criza blastică și faza accelerată (59-64% și 44-63% pentru neutropenie, respectiv trombocitopenie), comparativ cu pacienții nou diagnosticați în faza cronică a LGC (16,7% neutropenie și 8,9% trombocitopenie). În faza cronică a LGC nou 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 LGC 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 gastro-intestinale 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.

Biochimie

Creșterea marcată a valorilor serice ale transaminazelor ($< 5\%$) sau creșterea marcată a bilirubinemiei ($< 1\%$) au fost observate la pacienții cu LGC 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 LGC. La pacienții cu GIST (studiul B2222), la 6,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alaninaminotransferază), iar la 4,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartataminotransferază). 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

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCRABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.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 plasmatică a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastro-intestinale.

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 gastro-intestinale.

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 scăderea numărului 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 farmaco-terapeutică: Antineoplazice, inhibitori de tirozin kinază BCR ABL, codul ATC: L01EA01

Mecanism de acțiune

Imatinib este un inhibitor al protein-tirozinkinazei cu moleculă mică, care inhibă puternic activitatea tirozinkinazei (TK) Bcr-Abl, precum și activitatea câtorva receptori pentru TK: 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, imatinib 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 LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor pentru factorul de creștere plachetar (PDGF), PDGF-R și factorul celulelor stem (SCF), c-Kit, și inhibă evenimentele celulare mediate de PDGF și SCF. *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 producerii constitutive a FCDP, au fost implicate în patogeneza BMD/BMP, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară condusă de activitatea neregulată a PDGFR și Abl kinazei.

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvențele totale de răspunsuri hematologice și citogenetice și supraviețuirea fără progresia bolii. Cu excepția LGC 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 LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază avansată, criză blastică sau fază accelerată, la pacienți cu alte leucemii Ph+ sau cu LGC 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 LGC Ph+. În plus, au fost tratați copii în două studii de fază I și un studiu de fază II.

În toate studiile clinice, 38%-40% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 60 ani și 10-12% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 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-au administrat 400 mg zilnic. În brațul tratat cu IFN, pacienților li s-a administrat o doză țintă de IFN de 5 MUI/m² și zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m² 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 ≥ 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 ± 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 în studiul asupra LGC diagnosticată recent (date colectate în 84 luni)

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

Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):

Număr de leucocite $< 10 \times 10^9 / l$, număr de plachete $< 450 \times 10^9 / l$, număr de mielocite+metamielocite $< 5\%$ în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile $< 20\%$, fără afectare extramedulară.

Criterii de răspuns citogenetic: complet (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.

Criterii de răspuns molecular major: în sângele periferic, reducerea a \geq logaritm 3 în numărul transcripțiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a revers-transcriptazei) 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 LGC. 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 LGC 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 imatinib față de IFN+C-Ara în ceea ce privește supraviețuirea totală ($p < 0,001$); în decurs de 42 de luni, 47 (8,5%) pacienți cu imatinib și 63 (19,4%) pacienți cu IFN+Ara-C au murit.

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 LGC 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 logaritm 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.

Criza blastică mieloidă:

Au fost incluși 260 pacienți cu criză blastică mieloidă. Dintre aceștia 95 (37%) au fost tratați anterior cu chimioterapice, 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 evaluare a eficacității a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC, utilizând aceleași criterii de evaluare ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% dintre pacienții netratați anterior și 22% dintre pacienții tratați anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu doza de 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu doza de 400 mg (16%, $p=0,0220$). Durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii pentru pacienții netratați și tratați anterior a fost de 7,7 luni, respectiv de 4,7 luni.

Criza blastică limfoidă: un număr limitat de pacienți au fost înrolați 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 LGC în criză blastică, 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 (\hat{I} 95%) | | |
| Răspuns hematologic ¹ | 95% (92,3–96,3) | 71% (65,3–77,2) | 31% (25,2–36,8) |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|
| Răspuns hematologic complet (CHR) | 95% | 42% | 8% |
| Absența semnelor de leucemie (ASL) | Nu este cazul | 12% | 5% |
| Revenire la faza cronică (RFC) | Nu este cazul | 17% | 18% |
| Răspuns citogenetic major ² | 65% (61,2–69,5) | 28% (22,0–33,9) | 15% (11,2–20,4) |
| Complet | 53% | 20% | 7% |
| (Confirmat ³) | (43%) [38,6–47,2] | (16%) [11,3–21,0] | (2%) [0,6–4,4] |
| [Î 95%] | | | |
| Parțial | 12% | 7% | 8% |
| <p>¹ Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni): CHR: : Studiul 0110 [număr de leucocite < 10 x 10⁹ /l, număr de plachete < 450 x 10⁹ /l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară] și în studiile 0102 și 0109 [NAN ≥ 1,5 x 10⁹ /l, număr de plachete ≥ 100 x 10⁹ /l, fără blaști în sânge, blaști în MH < 5% și fără boli extramedulare] ASL Aceleași criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 10⁹ /l și număr de plachete ≥ 20 x 10⁹ /l (numai pentru studiile 0102 și 0109) RTC < 15% blaști în MH și SP, < 30% blaști+promielocite în MH și SP, < 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic</p> <p>²Criterii de răspuns citogenetic: Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1-35%)</p> <p>³ 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 LGC în fază cronică (n=11), fie cu LGC 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/m² și zi (n=5), 340 mg/m² și zi (n=9), 440 mg/m² și zi (n=7) și 570 mg/m² și zi (n=5). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) au 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 LGC în fază cronică nou diagnosticată și netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu doza de imatinib 340 mg/m² 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 CHR de 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a CHR 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 MCyR de 81%. La majoritatea pacienților la care s-a obținut un RCC, acesta a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

Agencia 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 granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (translocție 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) care a evaluat imatinibul 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 răspuns puțin 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 4) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe de tratament, 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 din punct de vedere al duratei remisiunii ($p=0,01$), cât și din punct de vedere al supraviețuirii 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 4) au determinat 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 (DFS) și supraviețuirea totală (OS) a depășit constant 1 an și au fost superioare lotului de control alcătuit din date istorice (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) în două studii (AJP01 și AUS01).

Tabelul 4. Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

| Studiul ADE10 | |
|---|---|
| Prefază | DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1 |
| Inducția remisieii | DEX 10 mg/m ² oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 oră) ziua 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., zilele 22-25, 29-32 |
| Tratament de consolidare I, III, V | MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, zilele 1-20 |
| Tratament de consolidare II, IV | Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1 – 5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5 |
| Studiul AAU02 | |
| Tratament de inducție (<i>de novo</i> Ph+ ALL) | Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA mg/m ² oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22 |
| Consolidare (<i>de novo</i> Ph+ ALL) | Ara-C 1000 mg/m ² /12 ore i.v. (3 ore), zilele 1-4; mitoxantronă 10 mg/m ² i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1 |
| Studiul ADE04 | |
| Prefază | DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1 |
| Tratament de inducție I | DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; daunorubicină 45 mg/m ² i.v., zilele 6-7, 13-14 |
| Tratament de inducție II | CP 1 g/m ² i.v. (1 oră), zilele 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, zilele 26-46 |
| Tratament de consolidare | DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; vindesină 3 mg/m ² i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1; etopozidă 250 mg/m ² i.v. (1 oră) zilele 4- 5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5 |

| Studiul AJP01 | |
|---|--|
| Tratament de inducție | CP 1,2 g/m ² i.v. (3 ore), ziua 1; daunorubicină 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-3; vincristină 1,3 mg/m ² i.v., zilele 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m ² /zi oral |
| Tratament de consolidare | Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, și Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, pentru 4 cicluri |
| Întreținere | VCR 1,3 g/m ² i.v., ziua 1; prednisolon 60 mg/m ² oral, zilele 1-5 |
| Studiul AUS01 | |
| Tratament de inducție-consolidare | Tratament hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; doxorubicină 50 mg/m ² i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg/zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, Ara-C 1 g/m ² 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 regimurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC. | |
| Ara-C: citozină arabinozidă; CP: ciclofosfamidă; 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 tineri adulți (cu vârstă cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de cohortă, nerandomizat, de fază III și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m²) 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%, respectiv). 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.

Table 5. Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301

| | |
|-------------------------------------|--|
| Bloc consolidare 1 (3 săptămâni) | VP-16 (100 mg/m ² /zi, IV): zilele 1-5 Ifosfamidă (1,8 g/m ² /zi, IV): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m ² / doză q3h × 8doze/zi): zilele 1-5 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 6-15 sau până când ANC > 1500 față de valoarea cea mai redusă Metotrexat (ajustat în funcție de vârstă): DOAR ziua 1 Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): ziua 8, 15 |
| Bloc consolidare 2 (3 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, IV): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² IV sau PO q6h x 6 doze) iii: Zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): ziua 1 ARA-C (3 g/m ² /doză q 12 h x 4, IV): zilele 2 și 3 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 4-13 sau până când ANC > 1500 față de valoarea cea mai redusă |
| Bloc reinducție 1 (3 săptămâni) | VCR (1.5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 8, și 15 DAUN (45 mg/m ² /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m ² /doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m ² , IM): ziua 4 |

| | |
|--|---|
| | G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 sau până la NAN > 1500 față de valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21 |
| Bloc intensificare 1 (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² IV sau PO q6h x 6 doze) iii: Zilele 2, 3, 16, și 17 Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 sau până la NAN > 1500 față de valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m ² , IM): ziua 44 |
| Bloc reinducție 2 (3 săptămâni) | VCR (1.5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m ² /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m ² /doză q12h x 4 doze, iv): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m ² , IM): ziua 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 sau până la NAN > 1500 față de valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21 |
| Bloc intensificare 2 (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m ² în curs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² IV sau PO q6h x 6 doze) iii: zilele 2, 3, 16, și 17 Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 sau până la NAN > 1500 față de valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m ² , IM): ziua 44 |
| Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1-4 | MTX (5 g/m ² în decurs de 24 ore, IV): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² IV sau PO q6h x 6 doze) iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, PO): zilele 8-28 Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, PO): zilele 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): zilele 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): zilele 29-33 MESNA IV zilele 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 34-43 |
| Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclul 5 | Iradieare 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 ² /zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, PO): 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 ² /săptămână, PO): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

| | |
|---|--|
| Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6-12 | VCR (1.5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-56 Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
|---|--|

G-CSF = factor care stimulează formarea de colonii granulocitare, VP-16 = etopozidă, MTX = metotrexat, IV = intravenos, SC = subcutanat, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabină, CPM = ciclofosfamidă, VCR = vincristină, DEX = dexametazonă, DAUN = daunorubicină, 6-MP = 6-mercaptopurină, 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 (cu vârste de la 1 până < 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, la 53 din 411 pacienți evaluabili în ceea ce privește răspunsul, a determinat o rată de răspuns hematologic de 30% (9% complet) și 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 primare de răspuns). Timpul median până la progresia bolii în populația totală de 411 pacienți cu LLA Ph+ recidivantă/refractară a fost cuprins între 2,6 și 3,1 luni, iar mediana supraviețuirii totale la cei 401 pacienți evaluabili a fost cuprinsă între 4,9 și 9 luni. Datele au fost similare în cadrul re-analizei 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 imatinibului la diferite populații de pacienți care suferă de boli cu potențial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGFR. 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 (CHR), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parțial (PHR). În momentul analizei inițiale, trei din cei patru pacienți detectați cu recombinări ale genei PDGFR au dezvoltat un răspuns hematologic (2 CHR și 1 PHR). 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-β, tratați cu imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat imatinib în doză zilnică medie de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată medie de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date hematologice, citogenetice și de evaluare moleculară la 22, 9, respectiv 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%), respectiv 11/17 (64,7%).

De asemenea, alți 24 pacienți cu BMD/BMP au fost raportați în 13 publicații. Un număr de 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 11 pacienți au fost detectate recombinări ale genei PDGFR, 9 din aceștia obținând un CHR și 1 obținând un 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 recombinări ale genei PDGFR (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 CHR rapid; zece au prezentat o

rezolvare completă a anomaliilor 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 translocare genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu s-au efectuat studii clinice controlate la copii și adolescenți cu BMD/BMP. Cinci (5) pacienți cu BMD/BMP asociați cu recombinări ale genei PDGFR au fost raportați în 4 publicații. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 3 luni și 4 ani, iar administrarea imatinibului s-a făcut la doza de 50 mg pe zi sau la doze care au variat între 92,5 și 340 mg/m²/zi. Toți pacienții au obținut răspuns hematologic, răspuns citogenetic și/sau răspuns clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți care suferă de boli care pun viața în pericol, asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGFR. 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. Anomaliile citogenetice au fost evaluate la 117 din populația totală de 176 pacienți. Din acești 117 pacienți, la 61 s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-PDGFR α . Alți patru pacienți cu SHE au fost identificați ca fiind FIP1L1-PDGFR α -pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toți cei 65 pacienți care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-PDGFR α au obținut un CHR 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 anomaliilor cauzate de disfuncții organice. 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 s-au efectuat studii clinice controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. Trei (3) pacienți cu SHE și LEC asociați cu recombinări ale genei PDGFR au fost raportați în 3 publicații. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 16 ani, iar administrarea imatinibului s-a făcut la doza de 300 mg/m²/zi sau la doze care au variat între 200 și 400 mg/zi. Toți pacienții au obținut răspuns hematologic, răspuns citogenetic și/sau răspuns molecular complet.

Studii clinice referitoare la 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 care 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 rutină 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)

| | |
|-----------------------|----------------------|
| | Toate dozele (n=147) |
| | 400 mg (n=73) |
| | 600 mg (n=74) |
| Răspunsul cel mai bun | 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 (ÎI 95% 12-23). Timpul median până la eșecul tratamentului la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 122 săptămâni (ÎI 95% 106-147), în timp ce la populația globală a studiului a fost de 84 săptămâni (ÎI 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 ce prezentau progresie a 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 ce prezentau progresie a bolii la doze mai mici de 400 mg sau 600 mg pe zi nu pare să afecteze profilul de siguranță al imatinib.

Studii clinice privind GIST, cu tratament adjuvant

În cadrul tratamentului adjuvant, imatinibul a fost investigat într-un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, pe termen lung, controlat față de placebo+ (Z9001) la care au luat parte 773 pacienți. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 18 și 91 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 ≥ 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 la 400 mg/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.

Imatinib 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 (ÎI 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 de risc 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 de risc NIH și AFIP

| Criterii de risc | Nivel de risc | % din pacienți | Nr. de evenimente/ Nr. de pacienți | Rata globală a riscului (ÎI 95%)* | Rate SFR (%) | |
|------------------|---------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------|---------|
| | | | | | 12 luni | 24 luni |
| | | | | | | |

| | | | Imatinib față de placebo | | Imatinib față de placebo | Imatinib față de placebo |
|------|-------------|------|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | |
| NIH | Mic | 29,5 | 0/86 față de 2/90 | N.E. | 100 față de 98,7 | 100 față de 95,5 |
| | Intermediar | 25,7 | 4/75 față de 6/78 | 0,59(0,17; 2,10) | 100 față de 94,8 | 97,8 față de 89,5 |
| | Mare | 44,8 | 21/140 față de 51/127 | 0,29 (0,18; 0,49) | 94,8 față de 64,0 | 80,7 față de 46,6 |
| AFIP | Foarte mic | 20,7 | 0/52 față de 2/63 | N.E. | 100 față de 98,1 | 100 față de 93,0 |
| | Mic | 25,0 | 2/70 față de 0/69 | N.E. | 100 față de 100 | 97,8 față de 100 |
| | Moderat | 24,6 | 2/70 față de 11/67 | 0,16 (0,03; 0,70) | 97,9 față de 90,8 | 97,9 față de 73,3 |
| | Mare | 29,7 | 16/84 față de 39/81 | 0,27 (0,15; 0,48) | 97,8 față de 56,1 | 79,9 față de 41,5 |

* Întreaga perioadă de urmărire; N.E. - 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 una din 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 data randomizării primului pacient și data centralizării datelor. 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.

Tratamentul cu imatinib cu o durată de treizeci și șase (36) luni a prelungit în mod semnificativ SFR 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 (OS) 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.

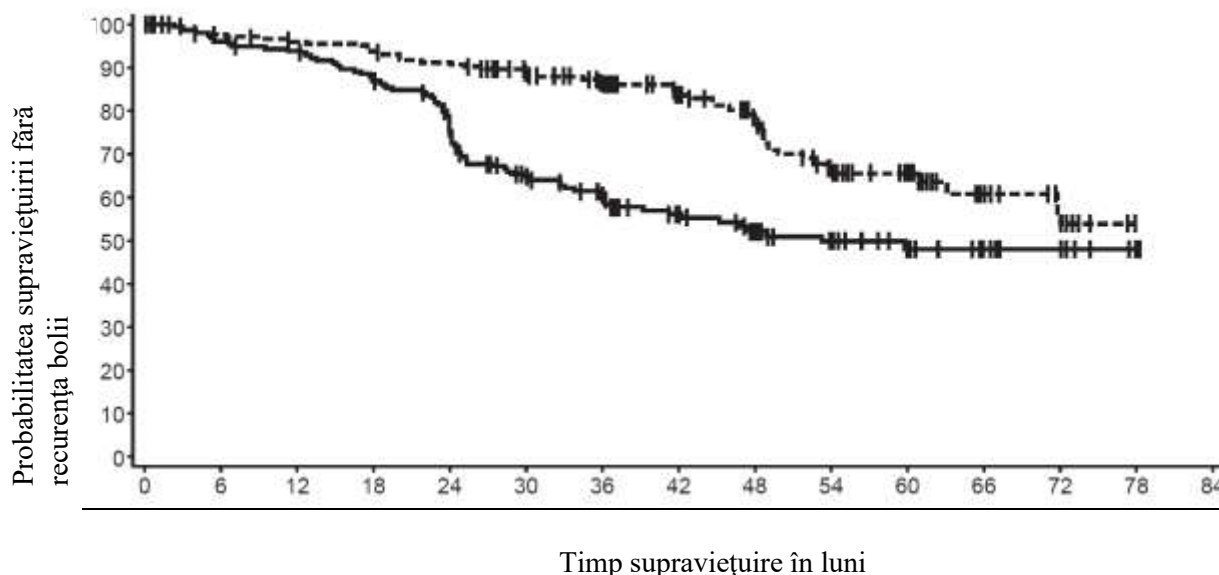
Numărul total de decese a fost de 25 pentru brațul de tratament cu durata de 12 luni și de 12 pentru brațul de tratament cu durata de 36 luni.

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 subgrupurilor după tipul de mutație, RR pentru SFR în timpul celor 36 de luni de tratament pentru pacienți cu mutația exon 11 a fost de 0,35 [Î 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)

| RFS | Braț de tratament cu durata de 12 luni % (ÎĬ) | Braț de tratament cu durata de 36 luni % (ÎĬ) |
|----------------------|--|--|
| 12 luni | 93,7 (89,2-96,4) | 95,9 (91,9-97,9) |
| 24 luni | 75,4 (68,9-81,0) | 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) |
| Supraviețuire | | |
| 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)



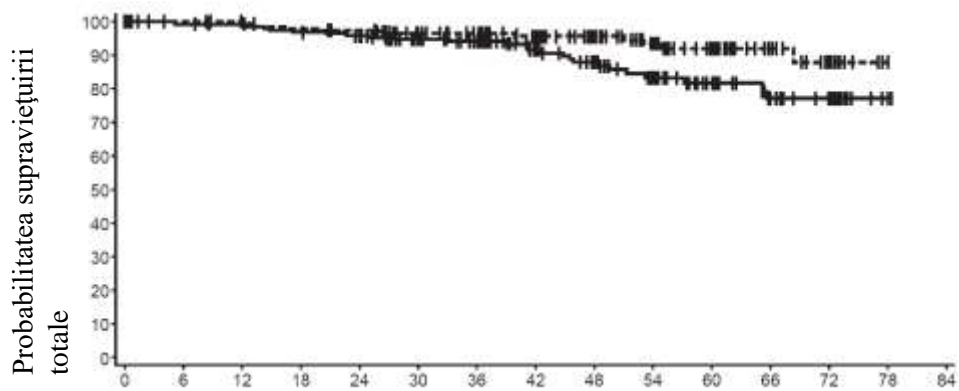
P < 0,0001
Raport de risc 0,46
(ÎĬ 95%, 0,32-0,65)

N Evt Cen
— (1) Imatinib 12 luni: 199 84 115
- - - (2) Imatinib 36 luni: 198 50 148
| | | Observații cenzurate

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 |
| (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)



Timp de supraviețuire în luni

P = 0,019

Raport de risc 0,45

(ÎI 95%, 0,22-0,89)

| | N | Evt | Cen |
|----------------------------|----------------------|-----|-----|
| — (1) Imatinib 12 luni: | 199 | 25 | 174 |
| ---- (2) Imatinib 36 luni: | 198 | 12 | 186 |
| | Observații cenzurate | | |

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: |
| (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 s-au efectuat studii clinice controlate la copii și adolescenți cu GIST c-Kit pozitive. Șaptesprezece (17) pacienți cu GIST (cu sau fără mutații Kit și PDGFR) au fost raportați în 7 publicații. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 8 și 18 ani, iar administrarea imatinibului s-a făcut la doze cuprinse între 300 și 800 mg/zi, atât în tratament adjuvant cât și în condiții de metastază. Pentru majoritatea pacienților copii și adolescenți tratați cu GIST au lipsit datele care să confirme mutațiile c-kit sau PDGFR, ceea ce ar fi putut conduce la rezultate clinice mixte.

Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiul B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați cu 800 mg/zi 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 s-a considerat că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Proba principală de eficacitate s-a bazat pe ratele răspunsului obiectiv. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați vindecați de 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 PDFS 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. Pacientului copil sau adolescent i s-au administrat 400 mg/m²/zi, doza fiind crescută ulterior la 520 mg/m²/zi. 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. Translocția t(17:22)(q22;q13), sau produsul sau genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

Nu s-au efectuat studii clinice controlate la copii și adolescenți cu PDFS. Cinci (5) pacienți cu recombinări ale genei PDFS și PDGFR au fost raportați în 3 publicații. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între nou-născut și 14 ani, iar administrarea imatinibului s-a făcut la doza de 50 mg/zi sau la doze care au variat între 400 și 520 mg/m²/zi. Toți pacienții au obținut un 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 se administrează cu o masă bogată în lipide, rata de absorbție a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere cu 11% a C_{max} și prelungire a t_{max} cu 1,5 ore), cu o mică scădere a ASC (7,4%), comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul unei intervenții chirurgicale gastro-intestinale în antecedente asupra absorbției medicamentului nu a fost investigat.

Distributie

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, în condiții *in vitro*, prezintă o potență similară cu medicamentul parental. Valoarea ASC plasmatică a acestui metabolit reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea a medicamentului parental.

Imatinibul și metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă ($ASC_{(0-48ore)}$). 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_{50} 50 μ M) și fluconazolul (CI_{50} 118 μ M) au demonstrat inhibarea 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_i în microzomii hepatice la om au fost de 27, 7,5, respectiv 7,9 μ mol/l. Concentrațiile plasmatice maxime ale imatinibului la pacienți sunt de 2-4 μ mol/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 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Această valoare a K_i 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}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 metaboliți.

Farmacocinetica în plasmă

După administrarea orală la voluntari sănătoși, $t_{1/2}$ a fost de aproximativ 18 ore, ceea ce sugerează că administrarea în priză unică zilnică este adecvată. Creșterea medie a ASC la creșterea dozei a fost liniară și proporțională cu dozele administrate oral de imatinib, în intervalul de doze de 25 mg-1000 mg. După administrări repetate în priză 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 LGC la aceeași doză (400 mg/zi). Pe baza analizei farmacocinetice preliminare populaționale la pacienții cu GIST, au fost identificate trei variabile (albumina, NL și bilirubina) care au o relație semnificativă statistic 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 LGC, 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 ca fiind 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 justificarea ajustării 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/m² și zi, respectiv 340 mg/m² și zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC₍₀₋₂₄₎ în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m² 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 (LGC, 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/m² o dată pe zi (fără a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m² 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 administrarea de 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 plasmaticice 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 concentrației azotului ureic în sânge (BUN) și a creatininemiei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La șobolan, hiperplazia epitelului de tranziție din papila renală și în vezica urinară a fost observată la doze ≥ 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, care reprezintă 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.

Imatinib 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 ≤ 20 mg/kg. O reducere ușoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine la doze administrate oral ≥ 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 ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu efectuat la șobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre- și postnatală, 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 F₁, 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 urmași F₁ nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de resorbții 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 femelele cu pui cât și pentru urmașii din generația F₁, a fost de 15 mg/kg și zi (un sfert din doza maximă administrată la om de 800 mg).

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile la șobolan (din 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, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ

0,3 până la 2 mai mari decât expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată, de 340 mg/m². Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțârcare) 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/m².

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 ≥ 30 mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) și papilom glandular prepușal drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificările neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepușală și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroide, glandele suprarenale și stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepușale/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/m² și zi. Doza la care nu s-a observat niciun 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/m² și zi. Doza la care nu s-a observat niciun 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 semne de insuficiență cardiacă la unele animale.

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

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Stearat de magneziu

Film Opadry 03F565018 maro, care conține:

Hipromeloză 6cP

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Macrogol 6000

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a flaconului: 100 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După prima deschidere a flaconului: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 30, 60, 90, 120 comprimate filmate.

Blister format la rece: OPA-Al-PVC/Al.

Blister format la rece cu desicant încorporat: OPA-Al-PE-desicant-PEÎD/Al.

Ambalajul tip flacon din PEÎD cuprinde ambalajul din PEÎD și capac securizat împotriva deschiderii de către copii, cu folie de sigilare aplicată prin inducție, conținând un săculeț cu gel de siliciu activat. Săculețul cu desicant nu este destinat pentru consum. Ambalaj cu 100 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

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12747/2019/01-09

12748/2019/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2015

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023