

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Grindeks 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține imatinib mesilat, echivalent cu imatinib 100 mg.

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule de gelatină tare portocaliu maroniu, cu lungimea de 19 mm. Conținutul - pulbere albă până la galben deschis sau galben maroniu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Grindeks este indicat pentru tratamentul

- pacienților copii și adolescenți diagnosticați recent 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 copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică;
- pacienților adulți cu LGC Ph+ în criză blastică;
- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie;
- pacienților adulți cu LLA Ph + recidivantă sau refractară la tratament, în monoterapie;
- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (BMD/BMP) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R);
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilă cronică (LEC) cu recombinare FIP1L1-FCDP-R α .
-

Efectul imatinibului asupra rezultatului transplantului medular nu a fost determinat.

Imatinib Grindeks este indicat pentru:

- 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, adolescenți și copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe ratele totale de răspuns hematologic și citogenetic și pe 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 de răspuns obiectiv ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu

BMD/BMP asociate recombinărilor genei FICP-R, experiența utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza în LGC la pacienții adulți

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

Durata tratamentului: În studiile clinice, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

Creșterea dozei de la 600 mg la maxim 800 mg (administrată divizat, adică 400 mg de două ori pe zi) la pacienții cu criză blastică poate fi luată în considerare în absența reacției adverse severe la medicament și a neutropeniei sau a trombocitopeniei severe neasociate leucemiei în următoarele circumstanțe: progresia bolii (oricând); lipsa obținerii unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsa obținerii unui răspuns citogenetic după 12 luni de tratament; sau dispariția unui răspuns hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după creșterea dozei, având în vedere potențialul unei incidențe crescute a reacțiilor adverse la doze mai mari.

Doza în LGC la copii și adolescenți

Schema terapeutică pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Doza de $340 \text{ mg} / \text{m}^2$ pe zi este recomandată copiilor și adolescenților cu LGC în fază cronică și LGC în fazele avansate (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat ca doză unică o dată pe zi sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două administrări - una dimineața și una seara. În prezent, recomandările de dozaj se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu există date referitoare la tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Creșterea dozei de la $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ zilnic la $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ zilnic (a nu se depăși doza totală de 800 mg) poate fi luată în considerare la copii și adolescenți în absența unei reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau a trombocitopeniei severe neasociate leucemiei în următoarele circumstanțe : progresia bolii (în orice moment); lipsa obținerii unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsa obținerii unui răspuns citogenetic după 12 luni de tratament; sau pierderea unui răspuns hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după creșterea dozei, având în vedere potențialul unei incidențe crescute a reacțiilor adverse la doze mai mari.

Doza în LLA Ph+ la pacienții adulți

Doza recomandată de Imatinib Grindeks este de 600 mg/zi pentru pacienții adulți cu LLA Ph+. Medicii hematologi experți în controlul acestei boli trebuie să supravegheze tratamentul pe parcursul tuturor etapelor de îngrijire.

Schema de tratament: Pe baza datelor existente, imatinib s-a dovedit a fi eficient și sigur la pacienți cu LLA Ph+ nou diagnosticat când este administrat în doză de 600 mg/zi în asociere cu chimioterapie în faza de inducție, fazele de consolidare și întreținere ale chimioterapiei (vezi pct. 5.1). Durata tratamentului cu imatinib poate varia în funcție de programul de tratament ales, dar, în general, expunerile prelungite la imatinib au dat rezultate mai bune.

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

Doza în LLA Ph+ la copii și adolescenți

Schema terapeutică pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza de 340 mg/m² pe zi este recomandată copiilor și adolescenților cu LLA Ph+ (a nu se depăși doza totală de 600 mg pe zi).

BMD/BMP

Doza recomandată de Imatinib Grindeks este de 400 mg/zi pentru pacienții adulți cu BMD/BMP.

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

Doza în SHE/LEC

Doza recomandată de Imatinib Grindeks este de 100 mg/zi pentru pacienții adulți cu SHE/LEC.

Creșterea dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi luată în considerare în absența reacțiilor adverse la medicament, dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

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

Doza în PDFS

Doza recomandată de Imatinib Grindeks este de 800 mg/zi pentru pacienții adulți cu PDFS.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN iar valorile serice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la 340 mg/m²/zi la 260 mg/m²/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 caz de neutropenie și trombocitopenie:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Se întrerupe administrarea de imatinib până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și trombocite ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Se reia tratamentul cu imatinib cu doza anterioară (adică cea anterioară apariției reacției adverse severe).
BMD/BMP (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Se întrerupe administrarea de imatinib până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și trombocite ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Se reia tratamentul cu imatinib cu doza

		anterioară (adică cea anterioară apariției reacției adverse severe). 3. În cazul reapariției $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și / sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$, se repetă pasul 1 și se reia administrarea imatinib cu o doză redusă de 300 mg.
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m ²)	$\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și / sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Se întrerupe administrarea de imatinib până când $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Se reia tratamentul cu imatinib cu doza anterioară (adică cea anterioară apariției reacției adverse severe). 3. În cazul reapariției $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și / sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$, se repetă pasul 1 și se reia administrarea imatinib la o doză redusă de 260 mg/m ² .
Criza blastică a LGC și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	^a $\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și / sau trombocite $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Se verifică dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu are legătură cu leucemia, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă timp de 2 săptămâni, se reduce doza până la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă timp de 4 săptămâni și tot nu are legătură cu leucemia, se întrerupe administrarea imatinib până la $\text{NAN} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, apoi se reia tratamentul cu doza de 300 mg.
Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m ²)	^a $\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau trombocite $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Se verifică dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată cu leucemia, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m ² . 3. Dacă citopenia persistă timp de 2 săptămâni, se reduce doza până la 200 mg/m ² . 4. Dacă citopenia persistă timp de 4 săptămâni și tot nu are legătură cu leucemia, se întrerupe administrarea imatinib până la $\text{NAN} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, apoi se reia tratamentul cu doza de 200 mg/m ² .
PDFS (la doza de 800 mg)	$\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și / sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Se întrerupe administrarea imatinib până când $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Se reia tratamentul cu imatinib cu doza de 600 mg. 3. În cazul reapariției $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul cu imatinib la o doză redusă de 400 mg.
<p>NAN = număr absolut de neutrofile ^a care apare după cel puțin 1 lună de tratament</p>		

Grupe speciale de pacienți

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

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

Insuficiență hepatică: Imatinib este metabolizat în principal la nivel hepatic. Pacienților cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă li se va administra 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	Analizele funcției hepatice
Ușoară	Bilirubinemie totală: = 1,5 LSVN AST: > LSVN (poate fi normală sau < LSVN dacă bilirubinemia totală este > LSVN)
Moderată	Bilirubinemie totală: > 1,5-3,0 LSVN AST: orice valoare
Severă	Bilirubinemie totală: > 3-10 LSVN AST: orice valoare

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție

AST = aspartat-aminotransferază

Insuficiență renală: Pacienților cu disfuncție renală sau dializați li se va administra doza minimă recomandată de 400 mg pe zi ca doză inițială. Cu toate acestea, la acești pacienți se recomandă prudență. Doza poate fi redusă, dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi crescută în cazul lipsei de eficacitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici: farmacocinetica imatinib nu a fost studiată în mod specific la vârstnici. Nu au fost observate diferențe semnificative farmacocinetice legate de vârstă la pacienții adulți în studiile clinice care au inclus peste 20% din pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu este necesară o recomandare specifică cu privire la dozaj la vârstnici.

Mod de administrare

Doza prescrisă trebuie administrată pe cale orală, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a minimiza riscul de iritații gastro-intestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce o doză zilnică de 800 mg trebuie administrată divizat, ca 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara. Pentru pacienții (copii) incapabili să înghită capsulele, conținutul lor poate fi diluat într-un pahar cu apă plată sau suc de mere. Deoarece studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere și nu se cunoaște riscul potențial pentru fătul uman, femeile cu potențial fertil care deschid capsule trebuie sfătuite să manipuleze conținutul cu precauție și să evite contactul cu ochii, pielea sau inhalarea (vezi pct. 4.6). Măinile trebuie spălate imediat după manipularea capsulelor deschise.

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 imatinib este administrat concomitent cu alte medicamente, există potențialul de interacțiuni medicamentoase. Se recomandă prudență la administrarea imatinibului cu inhibitori de protează, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi CYP3A4 cu un indice

terapeutic îngust (de exemplu ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, chinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

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

Hipotiroidie

Au fost raportate cazuri clinice de hipotiroidie 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 concentrațiile hormonului stimulator tiroidian (TSH) trebuie monitorizate cu atenție.

Hepatotoxicitate

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

Au fost observate cazuri de leziuni hepatice, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică, la administrarea de imatinib. Atunci când imatinib este asociat cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost detectată o creștere a incidenței reacțiilor hepatice grave. Funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție în circumstanțele în care imatinibul este administrat în asociere cu tratamente chimioterapice, de asemenea cunoscute ca fiind asociate cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Retenție hidrică

Au fost raportate cazuri de retenție hidrică severă (pleurezie, edem, edem pulmonar, ascită, edem superficial) la aproximativ 2,5% dintre pacienții cu LGC nou diagnosticați care au luat imatinib. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să fie cântăriți în mod regulat. O creștere rapidă neașteptată în greutate trebuie investigată cu atenție și, dacă este necesar, trebuie luate măsuri terapeutice și de susținere adecvate. În studiile clinice, s-a constatat o incidență crescută a acestor evenimente la vârstnici și la cei cu antecedente de boli cardiace. Prin urmare, trebuie acordată precauție la pacienții cu disfuncție cardiacă.

Pacienții cu boli cardiace

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

La pacienții cu sindrom hipereozinofilic (SHE) cu infiltrare ocultă a celulelor SHE în miocard, cazuri izolate de șoc cardiogen/disfuncție ventriculară stângă au fost asociate cu degranularea celulelor SHE, la inițierea terapiei cu imatinib. S-a raportat că starea este reversibilă prin administrarea de corticosteroizi cu acțiune sistemică, măsuri de sprijin circulator și întreruperea temporară a administrării imatinibului. Deoarece evenimentele adverse cardiace au fost raportate mai puțin frecvent la tratamentul cu imatinib, o evaluare atentă a beneficiului/riscului tratamentului cu imatinib trebuie luată în considerare la pacienții cu SHE/LEC înainte de inițierea tratamentului.

Bolile mielodisplazice/mieloproliferative cu recombinații ale genei FCDP-R pot fi asociate cu valori crescute ale eozinofilelor. Evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme și determinarea troponinei serice ar trebui, prin urmare, luate în considerare la pacienții cu SHE/LEC și la pacienții cu BMD/BMP care valori crescute ale eozinofilelor înainte de administrarea imatinib. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere urmărirea împreună cu un specialist cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni, concomitent cu administrarea de imatinib.

Hemoragie gastro-intestinală

În studiul efectuat la pacienți cu TSGI nerezecabil și / sau metastatic, au fost raportate atât hemoragii gastrointestinale, cât și intra-tumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu au fost identificați factori predispozanți (de exemplu, dimensiunea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să facă pacienții cu TSGI predispuși la un risc mai mare pentru oricare din cele două tipuri de hemoragii. Deoarece creșterea vascularizației și predispoziția pentru sângerare fac parte din natura și evoluția clinică a TSGI, trebuie instituite practici și proceduri standard pentru monitorizarea și abordarea terapeutică a hemoragiei la toți pacienții.

În plus, ectazia vasculară antrală gastrică (EVAG), o cauză rară de hemoragie gastro-intestinală, a fost raportată în experiența de după punerea pe piață la pacienții cu LGC, LLA și alte boli (vezi pct. 4.8). Când este necesar, poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului cu imatinib.

Sindromul lizei tumorale

Din cauza apariției posibile a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corectarea deshidratării semnificative clinic și tratamentul concentrațiilor crescute de acid uric înainte de inițierea 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 au implicat insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă, ducând la necesitatea de transplant hepatic sau la un rezultat letal.

Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de a începe tratamentul cu imatinib. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu imatinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome ale infecției cu VHB active pe tot parcursul tratamentului și timp de câteva luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Fototoxicitate

Expunerea la lumina directă a soarelui trebuie evitată sau minimizată, din cauza riscului de fototoxicitate asociat tratamentului cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum îmbrăcăminte de protecție și protecție solară cu factor de protecție solară ridicat (FPS).

Microangiopatie trombotică

Inhibitorii tirozin kinazei BCR-ABL (TKI) au fost asociați cu microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv rapoarte individuale de caz pentru imatinib (vezi pct. 4.8). Dacă la pacientul tratat cu imatinib apar indicii clinice sau de laborator asociate cu MAT, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuată o evaluare amănunțită a MAT, inclusiv activitatea ADAMTS13 și determinarea anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă titrul de anticorpi anti-ADAMTS13 este crescut, în asociere cu o activitate scăzută ADAMTS13, tratamentul cu imatinib nu trebuie reluat.

Analize de laborator

În timpul tratamentului cu imatinib, trebuie efectuate periodic hemoleucograme complete. Tratamentul pacienților cu LGC cu imatinib a fost asociat cu neutropenie sau trombocitopenie. Cu toate acestea, apariția acestor citopenii este probabil asociată cu stadiul bolii tratate și au fost mai frecvente la pacienții cu LGC în faza accelerată sau cu criză blastică, comparativ cu pacienții cu LGC în faza cronică. 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 cărora li se administrează imatinib.

La pacienții cu insuficiență renală, expunerea plasmatică la imatinib pare să fie mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală, probabil din cauza unei concentrații plasmatice crescute de glicoproteină alfa-acidă (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 o scădere clinic semnificativă a funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului, cu o atenție deosebită pentru acei pacienți care prezintă factori de risc pentru insuficiență renală. Dacă se observă disfuncție renală, se vor stabili măsuri de abordare terapeutică și tratament adecvate, în conformitate cu directivele terapeutice standard.

Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri de întârziere a creșterii la copii și pre-adolescenți cărora li s-a administrat imatinib. Într-un studiu observațional efectuat la populația pediatrică cu LGC, s-a raportat o scădere semnificativă statistic (dar cu relevanță clinică incertă) a scorurilor deviației standard a înălțimii mediane după 12 și 24 de luni de tratament în două subgrupe de mici dimensiuni, indiferent de statutul pubertal sau de sex. Se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la copiii tratați cu imatinib (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de imatinib

Substanțe care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu, inhibitori ai proteazei, cum ar fi indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungice azolice incluzând ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; anumite macrolide precum eritromicina, claritromicina și telitromicina) pot scădea metabolizarea și pot crește concentrațiile plasmatice de imatinib. La subiecții sănătoși s-a raportat o creștere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib (C_{max} și ASC medii ale imatinibului au crescut cu 26% și, respectiv, 40%) atunci când a fost administrat concomitent cu o singură doză de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudență atunci când se administrează imatinib concomitent cu inhibitori ai familiei CYP3A4.

Substanțe active care pot reduce concentrațiile plasmatice 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 sistemică la imatinib, crescând riscul de eșec terapeutic. Tratamentul prealabil cu doze repetate de rifampicină 600 mg, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a dus la scăderea C_{max} și 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 pacienții cu glioame maligne tratați cu imatinib în timp ce li se administrau medicamente antiepileptice inductoare enzimatică (MAEIE), cum ar fi carbamazepina, oxcarbazepina și fenitoina. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73%, comparativ cu pacienții care nu au utilizat concomitent 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 C_{max} și ASC medii ale simvastatinei (substrat CYP3A4) de 2 și, respectiv, de 3,5 ori, indicând o inhibare a CYP3A4 de către imatinib. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se administrează imatinib concomitent cu substraturi CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel și chinidină). Imatinibul poate crește concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu, triazolo-benzodiazepine, blocante ale canalelor de calciu din grupul dihidropiridinelor, anumiți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum ar fi statinele etc.).

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de sângerare corelate cu utilizarea imatinibului (de exemplu, hemoragie), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină standard sau heparină cu greutate moleculară mică, în loc de derivate cumarinice, cum ar fi warfarina.

In vitro, imatinibul inhibă activitatea izoenzimei CYP2D6 a citocromului P450 la concentrații plasmatică similare cu cele care modifică activitatea CYP3A4. Imatinibul administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi a avut un efect inhibitor asupra metabolizării metoprololului mediate de CYP2D6, C_{max} și ASC ale metoprololului crescând cu aproximativ 23% (ÎI 90% [1,16-1,30]). Ajustarea dozelor nu pare a fi necesară atunci când imatinib este administrat concomitent cu substraturi CYP2D6, cu toate acestea se recomandă precauție pentru substraturile CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum ar fi metoprololul. La pacienții tratați cu metoprolol trebuie luată în considerare monitorizarea clinică.

In vitro, imatinibul inhibă O-glucuronoconjugarea paracetamolului cu valoare K_i de 58,5 micromol/l. Această inhibare nu a fost observată *in vivo* după administrarea concomitentă de imatinib 400 mg și paracetamol 1000 mg. Nu au fost studiate doze mai mari de imatinib și paracetamol. Ca urmare, este necesară prudență atunci când se utilizează concomitent doze mari de imatinib și paracetamol.

La pacienții cu tiroidectomie cărora li se administrează levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi redusă atunci când se administrează concomitent imatinib (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 administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și schemele de chimioterapie nu sunt bine caracterizate. Incidența reacțiilor adverse la imatinib, adică hepatotoxicitatea, mielosupresia sau altele, poate crește și s-a raportat că utilizarea concomitentă cu L-asparaginaza poate fi asociată cu creșterea hepatotoxicității (vezi pct. 4.8). Prin urmare, utilizarea imatinibului în asociere cu chimioterapice necesită precauții speciale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea imatinibului la femeile gravide. Au fost raportate după punerea pe piață avorturi spontane și malformații congenitale la sugari ale căror mame au fost tratate cu imatinib în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), iar riscul potențial pentru făt nu este cunoscut. Imatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă este utilizat în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Există informații limitate despre excreția imatinibului în laptele uman. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât și metabolitul său activ pot fi excretați în laptele uman. Raportul lapte/concentrație plasmatică studiat la o singură pacientă a fost stabilit a fi 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o distribuție mai mare a metabolitului în lapte. Având în vedere suma concentrațiilor de imatinib și metabolit și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, expunerea totală este de așteptat să fie scăzută (~ 10% din doza terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii la doze mici de imatinib a sugarului sunt necunoscute, femeile care utilizează imatinib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

În studiile non-clinice, fertilitatea șobolanilor masculi și femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li s-a administrat imatinib și efectul acestuia asupra fertilității și gametogenezei. Pacienții 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 ar fi amețeli, vedere încețoșată sau somnolență. Prin urmare, se recomandată precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții cu afecțiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase manifestări, confundabile din punct de vedere medical, care fac ca evaluarea cauzalității reacțiilor adverse să fie dificil de evaluat, din cauza varietății de simptome legate de boala de bază, progresia acesteia și administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

În studiile clinice efectuate la pacienții cu LGC, întreruperea medicamentului din cauza reacțiilor adverse induse de medicament a fost observată la 2,4% dintre pacienții nou diagnosticați, la 4% dintre pacienții aflați în fază cronică tardivă după eșecul terapiei cu interferon, la 4% dintre pacienții în fază accelerată după eșecul terapiei cu interferon și la 5% dintre pacienții în criză blastică după eșecul terapiei cu interferon. În studiile clinice efectuate la pacienții cu TSGI, tratamentul cu imatinib a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse legate de medicament la 4% dintre pacienți.

Reacțiile adverse au fost similare pentru toate indicațiile, cu două excepții. S-a observat o incidență mai mare a mielosupresiei la pacienții cu LGC, decât la pacienții cu TSGI, determinată probabil de boala de bază. În studiul efectuat la pacienți cu TSGI nerezecabil și/sau metastatic, 7 pacienți (5%) au prezentat sângerări gastrointestinale de grad 3/4 conform clasificării CTC: 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 frecvent raportate reacții adverse ($\geq 10\%$) determinate de medicament în ambele situații au fost greață ușoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, oboseală, mialgie, crampe musculare și erupții cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile și au fost descrise în primul rând ca edeme periorbitale sau edeme ale membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe și pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susținere sau prin reducerea dozei de imatinib.

Când imatinibul a fost administrat în asociere cu chimioterapie cu doze mari la pacienții cu LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, sub formă de creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și hiperbilirubinemie. Având în vedere baza de date de siguranță limitată, evenimentele adverse raportate până acum la copii și adolescenți sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu LLA Ph. Baza de date provenind de la copiii și adolescenții cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuși nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța.

Reacțiile adverse diverse, cum ar fi revărsatul pleural, ascita, edemul pulmonar și creșterea rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial, pot fi descrise sub denumirea comună „retenție hidrică”. Aceste reacții pot fi controlate, de obicei, prin întreruperea temporară a administrării imatinibului 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 viața în pericol și mai mulți pacienți în criză blastică cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice la copii și adolescenți nu au evidențiat date specifice de siguranță.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe

aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , sinuzită, celulită, infecție a tractului respirator superior, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reactivare a hepatitei B*
Neoplasm benign, malign și nespecificat (inclusiv chisturi și polipi)	
<i>Rare</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie tumorală / necroză tumorală*
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Șoc anafilactic*
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	
<i>Foarte frecvente</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare</i>	Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică
Tulburări de metabolism și nutriție	
<i>Frecvente</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatremie
<i>Rare</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
Tulburări psihiatrice	
<i>Frecvente</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare</i>	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee ²
<i>Frecvente</i>	Amețeală, parestezii, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, tulburări de memorie, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite, tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare</i>	Presiune intracraniană crescută, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Edem cerebral*
Tulburări oculare	
<i>Frecvente</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimare, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente</i>	Iritații oculare, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
<i>Rare</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie vitrosă*
Tulburări ale urechii și labirintului	

<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij, tinitus, pierdere a auzului
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , edem pulmonar
<i>Rare</i>	Aritmie, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Pericardită *, tamponadă cardiacă *
Tulburări vasculare⁴	
<i>Frecvente</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomenul Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tromboză/embolie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente</i>	Pleurezie ⁵ , durere faringolaringiană, faringită
<i>Rare</i>	Durere pleuritică, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență respiratorie acută ^{11*} , boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastrointestinale	
<i>Foarte frecvente</i>	Greută, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale ⁶
<i>Frecvente</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare</i>	Colită, ileus, boală inflamatorie intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ileus/ocluzie intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară antrală gastrică (GAVE)*
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare</i>	Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirații nocturne, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
<i>Rare</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificare a culorii unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Sindrom de eritrosesestezie palmoplantară*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupție cutanată insudă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pseudoporfirie*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente</i>	Spasm muscular și crampe, dureri musculo-scheletice, inclusiv mialgie ⁹ , artralgie, durere osoasă ¹⁰
<i>Frecvente</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente</i>	Rigiditate articulară și musculară
<i>Rare</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie

<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Necroză avasculară/necroză la nivelul șoldului*, întârziere a creșterii la copii*
Tulburări renale și urinare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență renală cronică
Tulburări ale sistemului reproductiv și ale sânilor	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, menstruație neregulată, disfuncție sexuală, durere mamelonară, mărire a sânilor, edem scrotal
<i>Rare</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente</i>	Slăbiciune, pirexie, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
Investigations	
<i>Foarte frecvente</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
<i>Rare</i>	Creștere a amilazemiei

* Aceste tipuri de reacții au fost raportate în principal din datele colectate după punerea pe piață a imatinibului. Acestea includ rapoarte de caz spontane, precum și evenimente adverse grave din studiile în curs, programele de acces extins, studii clinice de farmacologie și studii exploratorii pentru indicații neaprobate. Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibilă estimarea fiabilă a frecvenței acestora sau stabilirea unei relații cauzale cu expunerea la imatinib.

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

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

³ Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC transformată decât la pacienții cu LGC cronică.

⁴ Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu TSGL, iar sângerările (hematom, hemoragie) au fost cele mai frecvente la pacienții cu TSGL și cu LGC transformată (LGC-FA și LGC-CB).

⁵ Pleurezia a fost raportată mai frecvent la pacienții cu TSGL și la pacienții cu LGC transformată (LGC-FA și LGC-CB) decât la pacienții cu LGC în faza cronică.

⁶ + ⁷ Durerea abdominală și hemoragia gastro-intestinală au fost observate cel mai frecvent la pacienții cu TSGL.

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

⁹ Durerea musculo-scheletică în timpul tratamentului cu imatinib sau după întreruperea tratamentului a fost observată după punerea pe piață

¹⁰ Durerile musculo-scheletice și evenimentele asociate au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu TSGL.

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

Valori anormale ale analizelor de laborator

Hematologie

Citopeniile asociate LGC, în special neutropenia și trombocitopenia, au fost constatate în toate studiile, cu o frecvență mai mare la doze mari ≥ 750 mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost, de asemenea, în mod clar dependentă de stadiul bolii, frecvența neutropeniilor de gradul 3 sau 4 ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9 / \text{l}$) și a trombocitopeniei (numărul de trombocite $< 50 \times 10^9 / \text{l}$) fiind

între 4 și de 6 ori mai mare la pacienții în criză blastică și în fază accelerată (59-64% și 44-63% pentru neutropenie și, respectiv, trombocitopenie), comparativ cu pacienții diagnosticați cu LGC în fază cronică (16,7% neutropenie și 8,9% trombocitopenie). La pacienții în faza cronică a LGC recent diagnosticați, neutropenia de gradul 4 (NAN <0,5 x 10⁹/l) și trombocitopenia (număr de trombocite <10 x 10⁹/l) au fost observate la 3,6% și, respectiv, la <1% dintre pacienți. Durata mediană a episoadelor neutropenice și trombocitopenice a variat de obicei de la 2 la 3 săptămâni și, respectiv, de la 3 la 4 săptămâni. Aceste evenimente pot fi controlate, de obicei, fie prin reducerea dozei, fie prin întreruperea tratamentului cu imatinib, dar în cazuri rare pot duce la oprirea definitivă a tratamentului. La pacienții copii și adolescenți cu LGC, cele mai frecvente efecte toxice observate au fost citopenii de gradul 3 sau 4, care implică neutropenie, trombocitopenie și anemie. Acestea apar, în general, în primele câteva luni de tratament.

În studiul efectuat la pacienți cu TSGI nerezecabil și/sau metastatic, anemia de gradul 3 și 4 a fost raportată la 5,4% și, respectiv, 0,7% dintre pacienți și poate fi determinată de sângerări gastrointestinale sau intra-tumorale cel puțin la unii dintre acești pacienți. Neutropenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 7,5% și respectiv 2,7% dintre pacienți, iar trombocitopenia de gradul 3 la 0,7% dintre pacienți. Niciun pacient nu a dezvoltat trombocitopenie de gradul 4. Scăderea numărului de leucocite și de neutrofile s-a produs, în principal, în primele șase săptămâni de tratament, valorile rămânând relativ stabile după aceea.

Biochimie

Creșterea severă a valorilor serice ale transaminazelor (<5%) sau a bilirubinemiei (<1%) a fost observată la pacienții cu LGC și a fost controlată, de obicei, prin reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost oprit definitiv din cauza valorilor anormale ale analizelor de laborator hepatice la mai puțin de 1% dintre pacienții cu LGC. La pacienții cu TSGI (studiul B2222) au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alanin-aminotransferază) la 6,8% dintre pacienți și creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartat-aminotransferază) la 4,8% dintre pacienți. Creșterea bilirubinemiei a fost observată la mai puțin de 3% dintre pacienți.

Au existat cazuri de hepatită citolitică și colestatică și insuficiență hepatică; în unele dintre aceste cazuri rezultatul a fost letal, inclusiv un pacient care utilizase o doză mare de paracetamol.

Descrierea unor reacții adverse

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri au implicat insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau la un rezultat letal (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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Datele disponibile despre utilizarea de doze mai mari decât doza terapeutică recomandată sunt limitate. 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 administrat un tratament simptomatic adecvat. În general, rezultatul raportat în aceste cazuri a fost „ameliorat” sau „recuperat”. Evenimentele care au fost raportate la diferite doze sunt următoarele:

Adulți

1200 - 1600 mg (durata variază între 1 și 10 zile): greață, vărsături, diaree, erupție cutanată, eritem, edem, tumefiere, fatigabilitate, spasme musculare, trombocitopenie, pancitopenie, dureri abdominale, cefalee, scădere a apetitului alimentar.

1800-3200 mg (până la 3200 mg zilnic timp de 6 zile): slăbiciune, mialgie, concentrație plasmatică a creatin fosfokinazei crescută, bilirubinemie crescută, durere gastro-intestinală.

6400 mg (doză unică): un caz raportat în literatura de specialitate - un pacient care a prezentat greață, vărsături, dureri abdominale, pirexie, edem facial, scădere a numărului de neutrofile, creștere a valorilor serice ale 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 a fost expus la o doză unică de 980 mg a prezentat scădere a numărului de leucocite și diaree.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie ținut sub observație și trebuie să i se administreze un tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice inhibitori de protein-kinaza, codul ATC: L01XE01

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă puternic 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 recent formate la pacienții cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv și leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

De asemenea, imatinib inhibă receptorii tirozin kinazici ai factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP), FCDP-R și din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, și inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP și FCS. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecință a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza BMD/BMP, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară indusă de activitatea neregulată a FCDP-R și Abl kinazei.

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvențele totale ale răspunsurilor hematologice și citogenetice și supraviețuirea fără progresia bolii. Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor induse de boală sau creșterea perioadei de supraviețuire.

A fost efectuat un studiu amplu, internațional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienți cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), aflați în faza de criză blastică. În plus, au fost tratați copii și adolescenți în două studii de fază I (la pacienții cu LGC sau cu leucemie acută Ph+), și într-un studiu de fază II.

În studiul clinic, 38% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 60 de ani și 12% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 70 de ani.

Criza blastică mieloidă: au fost incluși 260 de 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 de 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 de pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa dovezilor de leucemie (de exemplu dispariția blaștilor din măduva hematogenă și din sânge, însă fără remisie totală în sângele periferic ca în cazul răspunsului complet), fie ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienți au prezentat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior) (Tabelul 2). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Durata medie actuală estimată a supraviețuirii pacienților netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

Criza blastică limfoidă: un număr limitat de pacienți au fost incluși în studii de fază I ($n=10$). Procentul răspunsului hematologic a fost de 70%, cu o durată de 2-3 luni.

Tabelul 2 - Răspunsul la pacienții adulți cu LGC din cadrul studiului

	Studiul 0102 Date după 38 de luni Criza blastică granulocitară ($n=260$)
	% din pacienți ($\hat{I}\hat{I}_{95\%}$)
Răspuns hematologic ¹	31 % (25,2-36,8)
Răspuns hematologic complet (RHC)	8 %
Absența semnelor de leucemie (ASL)	5 %
Revenire la faza cronică (RFC)	18 %
Răspuns citogenetic major ²	15 % (11,2–20,4)
Complet	7 %
(Confirmat ³) [$\hat{I}\hat{I}$ 95 %]	(2 %) [0,6–4,4]
Parțial	8 %
<p>¹ Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni): RHC: în studiul 0102 [$NAN \geq 1,5 \times 10^9/l$, număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, fără blaști în sânge, blaști în MH $< 5\%$ și fără boală extramedulară] ASL: aceleași criterii ca pentru RHC, dar $NAN \geq 1 \times 10^9/l$ iar numărul de trombocite $\geq 20 \times 10^9/l$ RFC $< 15\%$ 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>2 Criterii 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</p>	

hematopoietice,efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.

Copii și adolescenți: un număr total de 26 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani, fie cu LGC în fază cronică (n=11), fie cu LGC în criză blastică, fie cu leucemii acute cu Ph+ (n=15) au fost incluși într-un studiu de fază I cu creștere a dozelor. Aceasta a fost o populație de pacienți intens tratată anterior, 46% având efectuat anterior transplant de măduvă osoasă iar 73% efectuând 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 număr total de 51 de pacienți copii și adolescenți cu LGC în fază cronică recent diagnosticată sau netratată au fost incluși într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu 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 LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților la care s-a obținut RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu imatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți cu leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (translocatie bcr-abl) pozitiv (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studii clinice în LLA Ph+

LLA Ph+ nou diagnosticată: într-un studiu controlat (ADE10) care a evaluat imatinibul comparativ cu inducția chimioterapică la 55 de pacienți nou diagnosticați cu vârsta de 55 de ani sau peste, imatinibul utilizat în monoterapie 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 în mică măsură la chimioterapie, 9 pacienți (81,8%) din 11 au obținut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripțiilor bcr-abl la pacienții tratați cu imatinib, comparativ cu brațul cu chimioterapie, după 2 săptămâni de tratament (p=0,02). Tuturor pacienților li s-a administrat imatinib și chimioterapie de consolidare (vezi Tabelul 3) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe la 8 săptămâni. După cum era de așteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata remisiunii, supraviețuirea fără boală sau supraviețuirea totală, deși pacienții cu răspuns molecular complet și care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât în ceea ce privește durata remisiunii (p=0,01) cât și supraviețuirea fără boală (p=0,02).

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

Tabelul 3 - Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

Studiul ADE10	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisie	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 oră), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² i.v. (1 oră) ziua 1; C-Ara 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	C-Ara 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 (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR 2 mg doză totală i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 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 (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1,000 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; CF 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	CF 1 g/m ² i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 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; C-Ara 2x 2 g/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
Studiul AJP01	
Tratament de inducție	CF 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 /day oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), day 1, and C-Ara 2 g/m ² i.v. (q 12 h), zilele 2-3, timp de 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 Hyper-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/day în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 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 tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.

C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptapurină; VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos

Copii și adolescenți

În studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LLA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m² și zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinib a fost administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1, s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5, s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5, s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

Tabelul 4 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301

Bloc consolidare 1 (3 săptămâni)	VP-16 (100 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 1-5 Ifosfamidă (1.8 g/m ² /zi, i.v.): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doză q3h, x 8 doze/zi, i.v.): zilele 1-5 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 6-15 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Metotrexat intracecal (ajustat în funcție de vârstă): NUMAI ziua 1 Tratament triplu intratecal (ajustat în funcție de vârstă): zilele 8, 15
Bloc consolidare 2 (3 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, i.v.): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. sau p.o. q6h x 6 doze)iii: Zilele 2 și 3 Tratament triplu intratecal (ajustat în funcție de vârstă): ziua 1 ARA-C (3 g/m ² /doză q 12 h x 4, i.v.): zilele 2 and 3 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 4-13 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă
Bloc reinducție 1 (3 săptămâni)	VCR (1.5 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 1, 8, și 15 DAUN (45 mg/ m ² /zi bolus, i.v.): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/ m ² /doză q12h x 4 doze, i.v.): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , i.m.): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 5-14 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Tratament triplu intratecal (ajustat în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m ² /zi, p.o.): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, i.v.): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. sau p.o. q6h x 6 doze)iii: zilele 2, 3, 16, și 17 Tratament triplu i.t. (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 CPM (300 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): zilele 27-36 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): zilele 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , i.m.): ziua 44

Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	VCR (1.5 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m ² /zi bolus, i.v.): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m ² /doză q12h x 4 doze, i.v.): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , i.m.): ziua 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă Tratament triplu i.t. (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m ² /day, p.o.): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 2 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, i.v.): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. sau p.o. q6h x 6 doze)iii: zilele 2, 3, 16, și 17 Tratament triplu i.t. (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 CPM (300 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): zilele 27-36 sau până când NAN > 1500 peste valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): zilele 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , i.m.): ziua 44
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1-4	MTX (5 g/m ² în decurs de 24 ore, i.v.): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. sau p.o. q6h x 6 doze)iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu i.t. (în funcție de vârstă): zilele 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, p.o.): zilele 8-28 Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, p.o.): zilele 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): zilele 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): zilele 29-33 MESNA i.v.: zilele 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): zilele 34-43
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclul 5	Iradiere craniană (numai Bloc 5) 12 Gy în 8 fracții pentru toți pacienții care sunt CNS1 și CNS2 la Diagnosticare 18 Gy în 10 fracții pentru pacienții care sunt CNS3 la diagnosticare VCR (1.5 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi, p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, p.o.): zilele 11-56 (Reținere 6-MP în zilele 6-10 de iradiere craniană, începând cu ziua 1 din Ciclul 5. Începere 6-MP în prima zi după finalizarea iradierii craniene.) Metotrexat (20 mg/m ² /week, p.o.): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /zi, i.v.): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /day, p.o.): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, p.o.): zilele 1-56 Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, p.o.): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43,50

G-CSF = factor care stimulează formarea de colonii granulocitare, VP-16 = etopozidă, MTX = metotrexat, i.v. = intravenos, s.c. = subcutanat, i.t. = intratecal, p.o. = oral, i.m. = intramuscular, ARA-C = citarabină, CPM = ciclofosfamidă, VCR = vincristină, DEX = dexametazonă, DAUN = daunorubicină, 6-MP = 6-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 (1 până la < 18 ani) tratați cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranță

rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranță al imatinib la pacienții cu LLA Ph+.

LLA Ph+ recidivantă/refractară

Atunci când imatinibul a fost administrat în monoterapie la pacienții cu LLA Ph+ recidivantă/refractară, la 53 din 411 pacienți evaluabili în ceea ce privește răspunsul, a condus la o rată de răspuns hematologic de 30% (9% complet) și la o rată de răspuns citogenetic major de 23%. (De remarcat, că din 411 pacienți, 353 au fost tratați într-un program de acces extins, fără a fi colectate datele inițiale de răspuns). Timpul median până la progresie în populația totală de 411 pacienți cu LLA Ph+ recidivantă/refractară a fost cuprins între 2,6 și 3,1 luni și mediana supraviețuirii totale la cei 401 pacienți evaluabili a fost cuprinsă între 4,9 și 9 luni. Datele au fost similare în cadrul reanalizei pentru a include numai acei pacienți cu vârsta de 55 ani sau peste.

Studii clinice în BMD/BMP

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

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

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

Copii și adolescenți

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii și adolescenți cu BMD/BMP. În 4 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu BMD/BMP asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m² zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinibului la diferite populații de pacienți diagnosticați cu boli care pun viața în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. În acest studiu, 14 pacienți cu SHE/LEC au fost tratați cu doze de imatinib de 100 mg până la 1000 mg pe zi. Alți 162 pacienți cu SHE/LEC, raportați în 35 cazuri și serii de cazuri publicate, au fost tratați cu imatinib în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalitățile citogenetice au fost evaluate la 117 din populația totală de 176 pacienți. Din acești 117 pacienți, la 61 dintre ei s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-R α . Alți patru pacienți cu SHE au fost identificați ca fiind FIP1L1-FCDP-R α -pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toți cei 65 pacienți care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-R α au obținut un RHC susținut timp de mai multe luni (interval de la 1+ la 44+ luni controlate în momentul raportării). După cum s-a raportat într-o publicație recentă, 21 din acești 65 pacienți au obținut, de asemenea, o remisiune moleculară completă cu o urmărire mediană de 28 luni (interval 13-67 luni). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 25 și 72 ani. Suplimentar, au fost raportate de către investigatori cazuri de ameliorări ale simptomatologiei și ale anormalităților disfuncționale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, al țesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/țesutului conjunctiv/aparatului vascular și tractului gastrointestinal.

Copii și adolescenți

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. În 3 publicații au fost raportați trei (3) pacienți cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 ani și 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m² zilnic sau în doze variind între 200 și 400 mg zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau molecular complet.

Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu 800 mg imatinib. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați fie cu 400 mg (4 cazuri), fie cu 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Cinci (5) pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata mediană a tratamentului în literatură publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17:22)[(q22;q13)] sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

Copii și adolescenți

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu PDFS. În 3 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu PDFS și rearanjamente ale genei FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 0 luni și 14 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 50 mg zilnic sau în doze variind între 400 și 520 mg/m² zilnic. Toți pacienții au obținut răspuns parțial și/sau complet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica imatinibului

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

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie a imatinibului este de 98%. A existat o mare variabilitate interindividuală a valorilor ASC ale imatinibului după o doză administrată oral. Atunci când medicamentul a fost administrat cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere cu 11% a C_{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 gastrointestinale în antecedente asupra absorbției medicamentului nu a fost investigat.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Imatinibul și metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă ($ASC_{(0-48ore)}$). Diferența de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliți minori. Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 implicată în metabolizarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (paracetamol, 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 inhibare a metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

In vitro, imatinibul s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4/5. Valorile K_i în microzomii hepatici 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 metabolizarea 5-fluorouracil, dar a inhibat metabolizarea paclitaxelului ca rezultat al inhibării competitive a CYP2C8 ($K_i = 34,7$ μ 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 orală a unei doze 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 materiile fecale), restul fiind metaboliți.

Farmacocinetica în plasma

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

Farmacocinetica 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 semnificativă clinic. Efectul greutății corporale asupra clearance-ului imatinibului este următorul: pentru un pacient cu greutatea de 50 kg este anticipat un clearance mediu de 8,5 l/oră, în timp ce pentru un pacient cu greutatea de 100 kg clearance-ul va crește la 11,8 l/oră.

Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru a justifica ajustarea dozei în funcție de greutate. Sexul nu influențează cinetica imatinibului.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Ca și la pacienții adulți, imatinibul a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți din ambele studii, de fază I și fază II. La copii și adolescenți, administrarea unor doze de 260 mg/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 renală

Imatinibul și metaboliții 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 legat în proporție mare. 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).

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

La maimuțele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea și dilatarea focală a tubulilor renali și nefroză tubulară. Creșterea uremiei și creatininemiei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La șobolan, hiperplazia epitelului de tranziție în papilla 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 plasmatice sau urinari. În timpul tratamentului cronic cu imatinib a fost observată o creștere a frecvenței infecțiilor oportuniste.

Într-un studiu cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuțe, nu a fost stabilit NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacții adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă administrată la om de 800 mg, raportată la suprafața corporală. Tratatamentul 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 căine 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 privind dezvoltarea pre- și postnatală, efectuat la șobolan cu doze administrate oral, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fete născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația urmașilor 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 urmașilor F1 nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele, cât și pentru generația F1, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m². Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțărare) 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 prepuțial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificările neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuțială și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroidice, glandele suprarenale și

stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică la om (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 nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoamele intestinului subțire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg pe zi, respectiv doza de 800 mg pe zi și de 1,2 ori expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m² și zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg și zi.

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

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

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

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Substanța activă imatinib demonstrează un risc asupra mediului pentru microorganismele din sedimente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Talc
Stearat de magneziu

Capsulă din gelatină (corp și capac)

Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capusulele sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al.

10 capsule per blister.

Mărimi de ambalaj: 60 sau 120 de capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057,

Letonia

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14065/2021/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021