# 

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatek, 100 mg, σκληρά καψάκια

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει 12,518 mg lactose monohydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Πορτοκαλί σώματος και καλύμματος, καψάκια μεγέθους «3».

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το imatinib ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

* + - παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcr-abl), για τους οποίους η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής.
    - παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε χρόνια φάση μετά από αποτυχία σε θεραπεία με ιντερφερόνη-άλφα ή σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση.
    - ενηλίκων ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε βλαστική κρίση.
    - ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΟΛΛ) μαζί με χημειοθεραπεία.
    - ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ ως μονοθεραπεία.
    - ενηλίκων ασθενών με μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσους (MDS/MPD) που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR).
* ενηλίκων ασθενών με σοβαρό υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL) με FIP1L1-PDGFRα αναδιάταξη.
* ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP) και ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και / ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση.

Η αποτελεσματικότητα του imatinib στην έκβαση της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών δεν έχει διευκρινισθεί.

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ΧΜΛ, στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης σε Ph+ ΟΛΛ, MDS/MPD, στα αιματολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε HES/CEL και στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς DFSP. Η εμπειρία με imatinib σε ασθενείς με MDS/MPD που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση για αυτές τις νόσους.

# Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από πεπειραμένο ιατρό στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήθη σαρκώματα, όπως ενδείκνυται.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από του στόματος με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερó για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος γαστρεντερικών ερεθισμών. Οι δόσεις των 400 mg ή των 600 mg θα πρέπει να χορηγούνται μια φορά την ημέρα, ενώ η ημερήσια δόση των 800 mg θα πρέπει να χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ.

Για ασθενείς (παιδιά) που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, το περιεχόμενο τους μπορεί να διαλυθεί σ’ ένα ποτήρι είτε μεταλλικού νερού είτε χυμού μήλου. Το εναιώρημα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του.

Επειδή οι μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και ο πιθανός κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο είναι άγνωστος, στις γυναίκες, με ενδεχόμενο κυοφορίας, θα πρέπει να τους γίνεται σύσταση όταν ανοίγουν τα καψάκια να χειρίζονται το περιεχόμενο με προσοχή και ν’ αποφεύγουν την επαφή με τα μάτια, το δέρμα ή να τα εισπνέουν (βλ. παράγραφο 4.6). Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται αμέσως μετά το άνοιγμα των καψακίων.

*Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς*

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση. Ως βλαστική κρίση ορίζεται η παρουσία βλαστών ≥ 30% στο αίμα ή στο μυελό των οστών ή η παρουσία εξωμυελικής νόσου άλλης από την ηπατοσπληνομεγαλία.

Διάρκεια αγωγής: Σε κλινικές μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με imatinib συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το αποτέλεσμα της διακοπής της αγωγής μετά την επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης δεν έχει διερευνηθεί.

Μπορεί να εξεταστούν αυξήσεις της δόσης από 600 mg σε 800 mg το μέγιστο (400 mg χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με βλαστική κρίση χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο και σοβαρής, που δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (σε οποιοδήποτε στάδιο), αποτυχία να επιτευχθεί μια ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες θεραπευτικής αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, ή απώλεια προηγούμενης επίτευξης αιματολογικής ανταπόκρισης και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά την κλιμάκωση της δόσης, δεδομένης της πιθανότητας για αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις υψηλότερες δοσολογίες.

*Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς*

Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m2). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m2 την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση της συνολικής δόσης των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφάπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μια το πρωί και μια το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αύξηση της δόσης από 340 mg/m2 ημερησίως σε 570 mg/m2 ημερησίως (χωρίς να γίνεται υπέρβαση της συνολικής δόσης των 800 mg) μπορεί να εξετασθεί σε παιδιά σε περίπτωση απουσίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και απουσίας σοβαρής ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτταροπενίας που δεν σχετίζεται με λευχαιμία στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (οποιαδήποτε χρονική στιγμή), αποτυχία να επιτευχθεί ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες αγωγής ή απώλεια μιας προηγούμενης αιματολογικής και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από κλιμάκωση της δόσης λόγω της πιθανότητας για αυξημένο ενδεχόμενο ανεπιθύμητης ενέργειας σε υψηλότερες δόσεις.

*Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ* *σε ενήλικες ασθενείς*

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ. Αιματολόγοι ειδικοί στη διαχείριση αυτής της νόσου θα πρέπει να επιβλέπουν την αγωγή κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων της αγωγής.

Θεραπευτικό σχήμα: Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, το imatinib έχει δειχθεί να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές όταν χορηγείται σε δόση 600 mg/ημέρα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά τη φάση εφόδου, στις φάσεις σταθεροποίησης και συντήρησης της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με imatinib μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεχθέν θεραπευτικό πρόγραμμα αλλά γενικά οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στο imatinib έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

Σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, η μονοθεραπεία με imatinib στα 600 mg/ημέρα είναι ασφαλής, αποτελεσματική και μπορεί να χορηγείται μέχρι να εμφανισθεί βελτίωση της νόσου.

Δοσολογία για Ph+ ALL στα παιδιά

Η δοσολογία για τα παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m2). Η δόση των 340 mg/m2 ημερησίως δεν συνιστάται για παιδιά με Ph+ ALL (να μην υπερβαίνει την συνολική δόση των 600 mg).

*Δοσολογία για MDS/MPD*

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με MDS/MPD.

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με imatinib συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1). Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια αγωγής ήταν 47 μήνες (24 ημέρες - 60 μήνες).

*Δοσολογία για HES/CEL*

Η συνιστώμενη δοσολογία του imatinib είναι 100 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με HES/CEL.

Αύξηση της δόσης από 100 mg σε 400 mg μπορεί να ληφθεί υπόψη σε απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών εάν οι εξετάσεις καταδεικνύουν μια ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο ο ασθενής εξακολουθεί να έχει όφελος.

*Δοσολογία για DFSP*

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 800 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με DFSP.

Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

*Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Εάν μια σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια αναπτυχθεί με τη χρήση του imatinib, η αγωγή θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου επιλυθεί το γεγονός. Κατόπιν η αγωγή μπορεί να επαναληφθεί καταλλήλως, ανάλογα με την αρχική σοβαρότητα του γεγονότος.

Εάν παρουσιασθούν αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής (IULN) ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πενταπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, το imatinib θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο από 1,5 φορά του ανωτέρου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με imatinib μπορεί να συνεχισθεί σε μειωμένη ημερήσια δόση. Στους ενήλικες η δόση πρέπει να μειωθεί από 400 mg σε 300 mg ή από 600 mg σε 400 mg ή από 800 mg σε 600 mg. Στα παιδιά η δόση πρέπει να μειωθεί από 340 mg/m2/ημέρα σε 260 mg/m2/ημέρα.

*Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής για σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβοπενία, όπως ενδείκνυται στον παρακάτω πίνακα.

**Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg) | ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L | 1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/L. 2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια). |
| MDS/MDP (δόση έναρξης 400 mg)  HES/CEL (στη δόση των 400 mg) | ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L | 1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/L. 2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση 300mg. |
| Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m2) | ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L | 1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/L. 2. Επανάληψη αγωγής με imatinib στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 260 mg/m2. |
| ΧΜΛ σε βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg) | a ANC < 0,5 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 109/L | 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση της δόσης imatinib στα 400 mg. 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 300 mg. 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/L, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg. |
| Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m2) | a ANC < 0,5 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 109/L | 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση της δόσης imatinib στα 260 mg/m2. 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m2. 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/L, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg/m2. |
| DFSP  (στη δόση των 800 mg) | ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L | 1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/L. 2. Επανάληψη της αγωγής με το imatinib στα 600 mg. 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 109/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 400 mg. |
| ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων | | |
| a που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας | | |

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρική χρήση:* Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1). Η εμπειρία σε παιδιά με Ph+ ΟΛΛ είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του imatinib σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές. Τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί επί του παρόντος συνοψίζονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Το imatinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

**Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:**

|  |  |
| --- | --- |
| Ηπατική δυσλειτουργία | Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας |
| Ήπια | Ολική χολερυθρίνη: = 1,5 ULN  AST: > ULN (μπορεί να είναι φυσιολογική ή < ULN εάν η ολική χολερυθρίνη είναι > ULN) |
| Μέτρια | Ολική χολερυθρίνη: > 1,5–3,0 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή |
| Σοβαρή | Ολική χολερυθρίνη: > 3–10 ULN  AST: οποιαδήποτε τιμή |

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα ως εναρκτήρια δόση. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσοχή. Η δόση μπορεί να ελαττωθεί εάν δεν είναι ανεκτή. Εάν είναι ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς:* Η φαρμακοκινητική του imatinib δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία σε ενήλικες ασθενείς, σε κλινικές μελέτες στις οποίες πάνω από το 20% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν ήταν άνω των 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.

# Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο

6.1.

# Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το imatinib συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υπάρχει πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Απαιτείται προσοχή όταν το imatinib λαμβάνεται με αναστολείς πρωτεάσης, αζολικά αντιμυκητιασικά, συγκεκριμένες μακρολίδες (βλ. παράγραφο 4.5), CYP3A4 υποστρώματα με περιορισμένο θεραπευτικό παράθυρο ( π.χ. κικλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμπη, δοκεταξέλη, κινιδίνη) ή βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης ( βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του imatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως βαλσαμόχορτο ή St. John’s wort) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στο imatinib και πιθανά να αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι’αυτόν το λόγο, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποθυρεοειδισμός

Κλινικά περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με θυρεοειδοκτομή σε θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη κατά τη διάρκεια αγωγής με imatinib (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός του imatinib είναι κυρίως ηπατικός και μόνο το 13% της απέκκρισης γίνεται μέσω των νεφρών. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι αιματολογικές τιμές και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με GIST μπορεί να έχουν ηπατικές μεταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ηπατική βλάβη.

Περιστατικά ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατικής νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί με το imatinib. Όταν το imatinib συνδυάζεται με σχήματα χημειοθεραπείας υψηλής δόσης, έχει διαπιστωθεί μια αύξηση στις σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά σε περιπτώσεις που το imatinib συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

Περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών (πλευριτική συλλογή, οίδημα, πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, επιπολής οίδημα) έχουν αναφερθεί σε περίπου 2,5% των νεοδιαγνωσθέντων με ΧΜΛ ασθενών που λαμβάνουν imatinib. Γι’αυτόν το λόγο συνιστάται οι ασθενείς να ζυγίζονται τακτικά. Μια μη αναμενόμενη γρήγορη αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά και εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται τα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα και υποστηρικτική φροντίδα. Σε κλινικές μελέτες υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβάντων στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Γι’αυτόν τον λόγο απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.

Ασθενείς με καρδιακή νόσο

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο, με παράγοντες κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας ή ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται.

Σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) με λανθάνουσα διήθηση HES κυττάρων εντός του μυοκαρδίου, μεμονωμένες περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας/δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αποκοκκίωση των HES κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με imatinib. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή του imatinib. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί όχι συχνά με το imatinib, μια προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πληθυσμό με HES/CEL πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οι μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ηωσινόφιλων. Η αξιολόγηση από ειδικό καρδιολόγο, η διενέργεια ηχωκαρδιογραφήματος και ο καθορισμός της τροπονίνης στον ορό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με HES/CEL και σε ασθενείς με MDS/MPD που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ηωσινόφιλων πριν τη χορήγηση του imatinib. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μια έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με το imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST αναφέρθηκαν γαστρεντερικές και ενδο-ογκικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν έχουν προσδιορισθεί προδιαθεσικοί παράγοντες (π.χ. μέγεθος όγκου, εντόπιση όγκου, διαταραχές πήξης) που να θέτουν τους ασθενείς με GIST σε υψηλότερο κίνδυνο για κάποιο από τους δύο τύπους αιμορραγίας. Επειδή η αυξημένη αγγείωση και η τάση για αιμορραγία είναι μέρος της φύσης και της κλινικής πορείας των GIST, οι καθιερωμένες πρακτικές και διαδικασίες πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής εμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS), συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της χορήγησης του imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να διεξάγονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib. Η θεραπευτική αγωγή με imatinib των ασθενών με ΧΜΛ έχει συσχετισθεί με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ωστόσο, η εμφάνιση αυτών των κυτταροπενιών πιθανόν σχετίζεται με το στάδιο της νόσου που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η αγωγή με imatinib μπορεί να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση, όπως συνιστάται στη παράγραφο 4.2.

Η ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση) θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν imatinib.

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να είναι υψηλότερη από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου στο πλάσμα επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η μακροχρόνια θεραπεία με imatinib μπορεί να σχετίζεται με μια κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Είναι σημαντικό, η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας (όπως και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης) και να παρακολουθείται σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες κινδύνου για την νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), όπως τα διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν imatinib. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της παρατεταμένης θεραπείας με imatinib στην ανάπτυξη των παιδιών είναι άγνωστη. Συνεπώς, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που υπόκεινται σε αγωγή με imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

To Imatek περιέχει λακτόζη (lactose).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

# Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δραστικές ουσίες που μπορεί να **αυξήσουν** τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος Ρ450 (π.χ. αναστολείς πρωτεάσης (όπως ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, νελφιναβίρη, βοσεπρεβίρη, αζολικά αντιμυκητιασικά περιλαμβανομένων κετοκοναζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης, βορικοναζόλης) και συγκεκριμένες μακρολίδες (όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη) μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση στο imatinib (η μέση Cmax και η AUC του imatinib ανήλθε σε 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχορηγήθηκε με μία εφ’άπαξ δόση κετοκοναζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με αναστολείς της οικογενείας CYP3A4.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να **μειώνουν** τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φωσφαινυτοΐνη, πριμιδόνη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως βαλσαμόχορτο ή St. John’s wort) μπορεί να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στο imatinib, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγηθείσα θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ’άπαξ δόση 400 mg imatinib είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της Cmax και AUC(0-∞) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοίχων τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήθη γλοιώματα που έλαβαν θεραπεία με imatinib όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής ενζύμων (EIAED) όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινυτοΐνη. Η AUC στο πλάσμα για το imatinib μειώθηκε κατά 73% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν EIAEDs. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και του imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται.

**Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωση τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από το imatinib**

Το imatinib αυξάνει τη μέση Cmax και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2- έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας μια αναστολή του CΥP3A4 από το imatinib. Γι’ αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμπη, δοκεταξέλη και κινιδίνη). Το imatinib μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολο-βενζοδιαζεπίνες, διϋδροπυριδίνες, αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA, δηλ. στατίνες, κλπ).

Λόγω του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με την χρήση του imatinib (π.χ. αιμορραγία), οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασσική ηπαρίνη, αντί των παραγώγων της κουμαρίνης όπως την βαρφαρίνη.

*In vitro* το imatinib αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος Ρ450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Το imatinib στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την Cmax και AUC της μετοπρολόλης να αυξάνονται κατά περίπου 23% (90% CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν το imatinib συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο όπως η μετοπρολόλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοπρολόλη.

*In vitro*, το imatinib αναστέλλει τη Ο-γλυκουρονιδίαση της ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης με τιμή Ki = 58,5 micromol/L. Η αναστολή αυτή δεν έχει παρατηρηθεί *in vivo* μετά την χορήγηση imatinib 400 mg και ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης 1000 mg. Δεν έχουν μελετηθεί υψηλότερες δόσεις imatinib και ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης.

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν το imatinib χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις ταυτόχρονα με ακεταμινοφαίνη/παρακεταμόλη.

Σε ασθενείς με θυρεοειδεκτομή που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη, η έκθεση του πλάσματος στη λεβοθυροξίνη μπορεί να μειωθεί όταν συγχορηγείται το imatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Γι’ αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή. Εντούτοις ο μηχανισμός της παρατηρηθείσας αλληλεπίδρασης είναι προς το παρόν άγνωστος.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ υπάρχει κλινική εμπειρία συγχορήγησης του imatinib με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1) αλλά οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ του imatinib και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων δεν έχουν καλά χαρακτηριστεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του imatinib, όπως ηπατοτοξικότητα, μυελοκαταστολή ή άλλες, μπορεί να αυξηθούν και έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση με L-ασπαραγινάση θα μπορεί πιθανόν να συσχετισθεί με αυξημένη ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Γι’ αυτόν το λόγο η χρήση του imatinib σε συνδυασμό απαιτεί ιδιαίτερη προφύλαξη.

# Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Kύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του imatinib σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Το imatinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα για τη κατανομή του imatinib στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θήλαζαν αποκάλυψαν ότι τόσο το imatinib όσο και ο δραστικός του μεταβολίτης μπορεί να κατανέμονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο βαθμός γάλακτος στο πλάσμα που μελετήθηκε σε ένα μόνο ασθενή καθορίστηκε στο 0,5 για το imatinib και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση του imatinib και του μεταβολίτη και την μέγιστη ημερησία πρόσληψη γάλακτος από τα βρέφη, η συνολική έκθεση θα αναμενόταν να είναι χαμηλή (~10% μιας θεραπευτικής δόσης). Παρόλα αυτά, αφού τα αποτελέσματα της έκθεσης του βρέφους σε χαμηλή δόση imatinib είναι άγνωστα, οι γυναίκες που λαμβάνουν imatinib δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές δοκιμές, δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα των θηλυκών και αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν imatinib, όσον αφορά την επίδραση του στην γονιμότητα και την γαμετογένεση. Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με imatinib πρέπει να συμβουλευθούν τον ιατρό τους.

# Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, θαμπή όραση ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής με imatinib. Γι’αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ασθενείς με κακοήθειες σε προχωρημένα στάδια μπορεί να έχουν πολυάριθμες, παρεμβαλλόμενες ιατρικές καταστάσεις που είναι η αιτία ανεπιθύμητων αντιδράσεων που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξη της και τη συγχορήγηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ, η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζομένων με το φαρμακευτικό προϊόν, παρατηρήθηκε στο 2,4% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, στο 4% των ασθενών με όψιμη χρόνια φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη, στο 4% των ασθενών με επιταχυνόμενη φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη και στο 5% ασθενών με βλαστική κρίση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη. Σε GIST το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης διακόπηκε στο 4% των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζομένων με το imatinib.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις, με δύο εξαιρέσεις. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με ΧΜΛ απ’ ότι σε ασθενείς με GIST, το οποίο πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, 7 (5%) ασθενείς παρουσίασαν CTC βαθμού 3/4 αιμορραγίες από το γαστρεντερικό (3 ασθενείς), αιμορραγίες εντός του όγκου (3 ασθενείς) ή και τις δύο (1 ασθενής). Η εντόπιση των όγκων στο γαστρεντερικό μπορεί να είναι η πηγή των αιμορραγιών του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και οι αιμορραγίες εντός του όγκου μπορεί να είναι σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (≥ 10%) σχετιζόμενες με το φαρμακευτικό προϊόν και στις δύο ομάδες ήταν ήπια ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες και εξάνθημα. Τα επιπολής οιδήματα ήταν ένα συχνό εύρημα σε όλες τις κλινικές μελέτες και κύρια περιγράφηκαν ως περικογχικά οιδήματα ή οιδήματα των κάτω άκρων. Εντούτοις, αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπισθούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση του imatinib.

Όταν το imatinib συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχολερυθριναιμίας. Λαμβάνοντας υπ’ όψη την περιορισμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παιδιά είναι σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ. Η βάση δεδομένων ασφαλείας για τα παιδιά με Ph+ ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένη, αν και δεν έχουν εντοπιστεί νέα ζητήματα για την ασφάλεια.

Διάφορες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως πλευριτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορεί συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρού». Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή του imatinib και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιοι ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία οργανικού συστήματος και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά συχνότητας, με την πιο συχνή να αναφέρεται πρώτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους που παρατίθενται στον Πίνακα 1, βασίζονται σε κύριες εγκριτικές μελέτες (registration studies).

# Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες

|  |  |
| --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | |
| *Όχι συχνές* | Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία 1, ιγμορίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη |
| *Σπάνιες* | Μυκητίαση |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)** | |
| *Σπάνιες* | Σύνδρομο λύσης όγκου |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | |
| *Πολύ συχνές* | Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία |
| *Συχνές* | Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| *Όχι συχνές* | Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια |
| *Σπάνιες* | Αιμολυτική αναιμία |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | |
| *Συχνές* | Ανορεξία |
| *Όχι συχνές* | Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, υπονατριαιμία |
| *Σπάνιες* | Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | |
| *Συχνές* | Αϋπνία |
| *Όχι συχνές* | Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος |
| *Σπάνιες* | Συγχυτική κατάσταση |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| *Πολύ συχνές* | Κεφαλαλγία 2 |
| *Συχνές* | Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία |
| *Όχι συχνές* | Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία |
| *Σπάνιες* | Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | |
| *Συχνές* | Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση |
| *Όχι συχνές* | Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας |
| *Σπάνιες* | Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** | |
| *Όχι συχνές* | Ίλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής |
| **Καρδιακές διαταραχές** | |
| *Όχι συχνές* | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 3, πνευμονικό οίδημα |
| *Σπάνιες* | Αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή |
| **Αγγειακές διαταραχές 4** | |
| *Συχνές* | Έξαψη, αιμορραγία |
| *Όχι συχνές* | Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | |
| *Συχνές* | Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας |
| *Όχι συχνές* | Υπεζωκοτική συλλογή 5, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα |
| *Σπάνιες* | Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | |
| *Πολύ συχνές* | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος 6 |
| *Συχνές* | Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα |
| *Όχι συχνές* | Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα 7, ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα |
| *Σπάνιες* | Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | |
| *Συχνές* | Αύξηση ηπατικών ενζύμων |
| *Όχι συχνές* | Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος |
| *Σπάνιες* | Ηπατική ανεπάρκεια 8, ηπατική νέκρωση |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | |
| *Πολύ συχνές* | Περικογχικό οίδημα, δερματίτδα/έκζεμα/εξάνθημα |
| *Συχνές* | Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινή εφίδρωση, αντίδραση από φωτοευαισθησία |
| *Όχι συχνές* | Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα |
| *Σπάνιες* | Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens- Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | |
| *Πολύ συχνές* | Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας, αρθραλγίας και οστικός πόνος 9 |
| *Συχνές* | Οίδημα αρθρώσεων |
| *Όχι συχνές* | Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων |
| *Σπάνιες* | Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομυόλυση/μυοπάθεια |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** | |
| *Όχι συχνές* | Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνότητα ούρησης |
| *Μη γνωστές* | Νεφρική ανεπάρκεια χρόνια |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | |
| *Όχι συχνές* | Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου |
| *Σπάνιες* | Αιμορραγικό ωχρό σωμάτιο/αιμορραγική κύστη ωοθήκης |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | |
| *Πολύ συχνές* | Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση |
| *Συχνές* | Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, κρυάδες, ρίγη, |
| *Όχι συχνές* | Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | |
| *Πολύ συχνές* | Αύξηση βάρους |
| *Συχνές* | Απώλεια βάρους |
| *Όχι συχνές* | Αύξηση κρεατινίνης αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογονάσης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος |
| *Σπάνιες* | Αύξηση αμυλάσης αίματος |

1. Πνευμονία αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή και σε ασθενείς με GIST.
2. Η κεφαλαλγία ήταν συχνότερη στους ασθενείς με GIST.
3. Σε βάση ασθενούς-έτους, τα καρδιακά συμβάντα περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή απ’ ότι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
4. Η έξαψη ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και η αιμορραγία (αιμάτωμα, αιμορραγία) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση).
5. Η υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με GIST και σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση) απ’ ότι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.

6+7 Το κοιλιακό άλγος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με GIST .

8 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.

1. Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ότι σε ασθενείς με GIST.

Οι ακόλουθοι τύποι αντιδράσεων έχουν αναφερθεί κυρίως από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του imatinib. Συμπεριλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές περιστατικών καθώς και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες σε εξέλιξη, τα προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης, κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και διερευνητικές μελέτες σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Επειδή αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους ή να δημιουργήσει μια αιτιώδης σχέση με την έκθεση στο imatinib.

**Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από αναφορές μετά την κυκλοφορία.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)** | |
| *Μη γνωστές* | Αιμορραγία όγκου/νέκρωση όγκου |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | |
| *Μη γνωστές* | Αναφυλακτική καταπληξία |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| *Μη γνωστές* | Εγκεφαλικό οίδημα |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές* | Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος |
| **Καρδιακές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές* | Περικαρδίτιδα, καρδιακός επιπωματισμός |
| **Αγγειακές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές* | Θρόμβωση/εμβολή |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | |
| *Μη γνωστές* | Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια 1, διάμεση πνευμονοπάθεια |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | |
| *Μη γνωστές* | Ειλεός/εντερική απόφραξη, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, εκκολπωματίτιδα |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | |
| *Μη γνωστές* | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας |
| *Μη γνωστές* | Λειχενοειδής υπερκεράτωση, ομαλός λειχήνας |
| *Μη γνωστές* | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση |
| *Μη γνωστές* | Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | |
| *Μη γνωστές* | Ανάγγεια νέκρωση/νέκρωση ισχίου |
| *Μη γνωστές* | Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά |

1 Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρή ουδετεροπενία και άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες καταστάσεις.

Ανωμαλίες εργαστηριακών εξετάσεων

*Αιματολογικές διαταραχές*

Σε ΧΜΛ, κυτταροπενίες, ειδικά ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία είναι ένα σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες με ένδειξη για μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλύτερες δόσεις ≥ 750 mg (μελέτη φάσης Ι). Ωστόσο, η εμφάνιση των κυτταροπενιών που ήταν σαφώς εξαρτημένη από το στάδιο της νόσου, τη συχνότητα της βαθμίδας 3 ή 4 των ουδετεροπενιών (ANC < 1,0 x 109/L) και των θρομβοπενιών (αριθμός αιμοπεταλίων < 50 x 109/L), ήταν 4 με 6 φορές υψηλότερη σε βλαστική κρίση και επιταχυνόμενη φάση (59–64% και 44–63% για ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ (16,7% ουδετεροπενία και 8,9% θρομβοκυτταροπενία). Σε νεοδιαγνωσθέντες σε χρόνια φάση ΧΜΛ, βαθμού 4 ουδετεροπενία (ANC < 0,5 x 109/L) και θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 10 x 109/L), παρατηρήθηκε στο 3,6% και σε ποσοστό< 1% των ασθενών, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια των ουδετεροπενικών και θρομβοπενικών επεισοδίων κυμάνθηκε συνήθως από 2 έως 3 εβδομάδες και από 3 έως 4 εβδομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αντιμετωπισθούν είτε με μείωση της δόσης, είτε με διακοπή της αγωγής με imatinib αλλά μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της αγωγής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ οι πιο συχνές τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενίες που συμπεριλάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία. Αυτές γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αρκετών από τους πρώτους μήνες θεραπείας.

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των λευκοκυττάρων αιμοσφαιρίων (WBC) και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάσθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά απ’αυτό το διάστημα.

*Βιοχημικές διαταραχές*

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών (< 5%) ή της χολερυθρίνης (< 1%) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετωπίσθηκε συνήθως με μείωση της δόσης ή διακοπή (η διάμεση διάρκεια αυτών των επεισοδίων ήταν περίπου μια εβδομάδα). Η αγωγή διεκόπη οριστικά, λόγω ηπατικών εργαστηριακών διαταραχών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΧΜΛ. Σε ασθενείς με GIST (μελέτη Β2222), παρατηρήθηκαν στο 6,8% αυξήσεις ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4 και στο 4,8% αυξήσεις AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4. Η αύξηση της χολερυθρίνης ήταν κάτω του 3%.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολεστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Κάποιες απ’ αυτές κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους- κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337. Φαξ: +30 210 6549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

# Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με imatinib, αυθόρμητες και μέσα στην βιβλιογραφία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί και να δοθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Γενικά, η έκβαση των περιπτώσεων αυτών αναφέρθηκε πως ήταν «βελτίωση» ή «ανάρρωση». Περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν σε διαφορετικές δοσολογίες έχουν ως ακολούθως:

*Ενήλικος πληθυσμός*

1200 με 1600 mg (κυμαινόμενη διάρκεια μεταξύ 1 έως 10 ημέρες): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, όρεξη μειωμένη.

1800 με 3200 mg (έως και 3200 mg ημερησίως για 6 ημέρες): Αδυναμία, μυαλγία, κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, γαστρεντερικό άλγος.

6400 mg (εφάπαξ δόση): Έγινε αναφορά στην βιβλιογραφία περιστατικού ενός ασθενούς ο οποίος παρουσίασε ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, διόγκωση προσώπου, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, τρανσαμινάσες αυξημένες.

8 με 10 g (εφάπαξ δόση): Έχουν αναφερθεί έμετος και γαστρεντερικό άλγος.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Ένας άρρην 3 ετών, ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλος ένας άρρην 3 ετών ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 980 mg παρουσίασε μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων και διάρροια.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XΕ01

Μηχανισμός δράσης

Το imatinib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει αποτελεσματικά την δράση της Bcr-Abl κινάσης της τυροσίνης (ΤΚ), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων ΤΚ: τον Kit, τον υποδοχέα για τον βλαστοκυτταρικό παράγοντα (SCF) που κωδικοποιείται από το c-kit πρώτο-ογκογονίδιο, τους υποδοχείς της περιοχής της δισκοϊδίνης (DDR1 και DDR2), τον υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων άλφα και βήτα (PDGFR-alpha και PDGFR-beta). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες για τις οποίες διαμεσολαβεί η ενεργοποίηση τέτοιων υποδοχέων κινασών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib είναι ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση Bcr-Abl της κινάσης της τυροσίνης σε επίπεδo *in vitro*, κυτταρικόκαι *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές θετικές για τη χρωμοσωμική μετατόπιση Bcr-Abl, όπως επίσης σε νεαρά λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

*In vivo* η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα ως μοναδικός παράγοντας σε μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούνται κύτταρα όγκων θετικά στη χρωμοσωμική μετατόπιση Bcr-Abl.

Το imatinib είναι ένας επίσης αναστολέας του υποδοχέα PDGF-R των κινασών της τυροσίνης για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), και c-Kit του βλαστοκυτταρικού παράγοντα (SCF) και αναστέλλει τις, επαγόμενες από τον PDGF και τον SCF, κυτταρικές διαδικασίες. Στην παθογένεση των MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η ιδιοσυστατική ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της ιδιοσυστατικής παραγωγής PDGF. Το imatinib αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

Κλινικές μελέτες σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

Η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση απουσία εξέλιξης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος, όπως βελτίωση στα συμπτώματα τα σχετιζόμενα με τη νόσο, ή αυξημένη επιβίωση.

Μια μεγάλη, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, μελέτη φάσης ΙΙ, διεξήχθη σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) στη φάση βλαστικής κρίσης.

Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης Ι και σε μια μελέτη φάσης ΙΙ.

*Μυελοειδής βλαστική κρίση:* εισήχθησαν 260 ασθενείς με μυελοειδή βλαστική κρίση. 95 (37%) είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για αγωγή της είτε επιταχυνόμενης φάσης ή της βλαστικής κρίσης («προαντιμετωπισθέντες ασθενείς») ενώ 165 (63%) δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία («μη αντιμετωπισθέντες ασθενείς»). Οι πρώτοι 37 ασθενείς ξεκίνησαν με 400 mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μεγαλύτερη δοσολογία και οι υπόλοιποι 223 ασθενείς ξεκίνησαν με 600 mg.

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης, αναφερόμενο είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη για λευχαιμία, είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση της ΧΜΛ χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια με αυτά της μελέτης στην επιταχυνόμενη φάση. Σε αυτή τη μελέτη το 31% των ασθενών επέτυχε αιματολογική ανταπόκριση (36% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και 22% των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή). Το ποσοστό της ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν τα 600 mg (33%) συγκρινόμενο με τους ασθενείς που έλαβαν τα 400 mg (16%, p=0,0220). Η ισχύουσα εκτίμηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή ήταν 7,7 και 4,7 μήνες, αντίστοιχα.

*Λεμφοειδής βλαστική κρίση*: περιορισμένος αριθμός ασθενών εισήχθησαν σε μελέτες φάσης Ι (n=10). To ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 70% με διάρκεια 2–3 μήνες.

# Πίνακας 4 Ανταπόκριση σε κλινική μελέτη ενηλίκων ασθενών με ΧΜΛ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Μελέτη 0102  Δεδομένα 38 μηνών  Μυελοειδής βλαστική κρίση  (n=260) |
| % των ασθενών (CI95%) | |
| Αιματολογική ανταπόκριση1 | 31% (25,2–36,8) |
| Πλήρης αιματολογική | 8% |
| ανταπόκριση (CHR) |  |
| Καμία ένδειξη για | 5% |
| λευχαιμία (NEL) |  |
| Μετατροπή σε χρόνια | 18% |
| φάση (RTC) |
| Μέγιστη κυτταρογενετική | 15% (11,2–20,4) |
| ανταπόκριση2 |  |
| Πλήρης | 7% |
| (Επιβεβαιωμένη3) [95% CI] | (2%) [0,6–4,4] |
| Μερική | 8% |
| 1. **Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):**   CHR: ANC ≥ 1,5 x 109/L, αιμοπετάλια ≥ 100 x 109/L, όχι βλάστες, βλάστες στο μυελό (ΒΜ) < 5% και όχι εξωμυελική νόσος  NEL Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ΑNC ≥ 1 x 109/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/L  RTC < 15% βλάστες σε μυελό (ΒΜ) και περιφερικό αίμα (PB), < 30% βλάστες+προμυελοκύτταρα σε μυελό (ΒΜ) και περιφερικό αίμα (PB), < 20% βασεόφιλα σε PB, όχι εξωμυελική νόσος άλλη από σπλήνα και ήπαρ.  BM = μυελός των οστών, PB = περιφερικό αίμα   1. **Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης:**   Μια μέγιστη ανταπόκριση συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις), μερική (1–35%)   1. Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιβεβαιωμένη από μια δεύτερη κυτταρογενετική αξιολόγηση μυελού των οστών που πραγματοποιείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την αρχική μελέτη μυελού των οστών. | |

*Παιδιατρικοί ασθενείς:* Συνολικά 26 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας < 18 ετών είτε σε χρόνια φάση ΧΜΛ (n=11) ή με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση ή με Ph+ οξεία λευχαιμία (n=15) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης Ι διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχε προηγούμενα υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγούμενα BMT και το 73% είχε λάβει χημειοθεραπεία με πολλά φάρμακα. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις imatinib των 260 mg/m2/ημέρα (n=5), 340 mg/m2/ημέρα (n=9), 440 mg/m2/ημέρα (n=7) και 570 mg/m2/ημέρα (n=5). Από τους 9 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και τα διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, 4 (44%) και 3 (33%) επέτυχαν πλήρη και μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση, αντίστοιχα για ποσοστό MCyR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και μη θεραπευμένη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης ΙΙ μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m2/ημέρα χωρίς διακοπές, λόγω απουσίας τοξικότητας που περιορίζει τη δόση. Η αγωγή με imatinib επάγει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη ανάπτυξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR) σε ποσοστό 65% που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση (PCyR) παρατηρήθηκε στο 16% για MCyR 81%. H πλειονότητα των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση CCyR, την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσo χρόνο ανταπόκρισης 5,6 μήνες κατ’ εκτίμηση Kaplan-Meier.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το imatinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (χρωμοσωμική μετατόπιση bcr-abl) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

*Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ*: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) του imatinib έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, το imatinib χρησιμοποιούμενο ως μονοθεραπεία οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (96,3% έναντι 50%, p=0,0001). Όταν χορηγήθηκε θεραπεία διάσωσης με imatinib σε ασθενείς που δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχαν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, 9 (81,8%) από τους 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση. Το συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των bcr-abl μεταγραφών στους ασθενείς που έλαβαν imatinib, σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας, μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας (p=0,02). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν imatinib και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 5) μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου και τα επίπεδα των bcr-abl μεταγραφών ήταν ίδια στα δύο σκέλη θεραπείας στις 8 εβδομάδες. Όπως ήταν αναμενόμενο βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης, την επιβίωση απουσία νόσου ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολουθούσαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης (p=0,01) όσο και την επιβίωση απουσία νόσου (p=0,02).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έναν πληθυσμό 211 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε τέσσερις μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (AAU02, ADE04, AJP01 και AUS01) συμφωνούν με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Το imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 5) οδήγησε σε ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και σε ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 90% (19 από τους 21 αξιολογήσιμους ασθενείς). Το ποσοστό πλήρους μοριακής ανταπόκρισης ήταν 48% (49 από τους 102 αξιολογήσιμους ασθενείς). Η επιβίωση απουσία νόσου (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) σταθερά υπερέβησαν το 1 έτος και ήταν ανώτερες του ιστορικού μάρτυρα (DFS p<0,001, OS p<0,0001) σε δύο μελέτες (AJP01 και AUS01).

# Πίνακας 5 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib

|  |  |
| --- | --- |
| **Μελέτη ADE10** |  |
| Θεραπεία εισαγωγής | Από στόματος, DEX 10 mg/m2 ημέρες 1-5.  CP 200 mg/m2 i.v., ημέρες 3, 4, 5.  MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. |
| Επίτευξη ύφεσης | Από στόματος, DEX 10 mg/m2 ημέρες 6-7, 13-16.  VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14.  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m2 i.v.(1 h) ημέρα 1.  Ara-C 60 mg/m2 i.v., ημέρες 22-25, 29-32. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 h), ημέρες 1, 15.  Από στόματος, 6-MP 25 mg/m2, ημέρες 1-20 |
| Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 h), ημέρες 1-5.  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 h), ημέρες 1-5 |
| **Μελέτη AAU02** |  |
| Θεραπεία εφόδου (*de novo* Ph+ ΟΛΛ) | Δαουνορουβικίνη 30 mg/m2 i.v., ημέρες 1-3, 15-16.  VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22.  CP 750 mg/m2 i.v., ημέρες 1, 8.  Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m2, ημέρες 1-7, 15-21.  Από στόματος IDA 9 mg/m2, ημέρες 1-28.  MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.  Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.  Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. |
| Σταθεροποίηση (*de novo* Ph+ ΟΛΛ) | Ara-C 1.000 mg/m2/12 h i.v. (3 h), ημέρες 1-4.  Μιτοξαντρόνη 10 mg/m2 i.v. ημέρες 3-5.  MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.  Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1 |
| **Μελέτη ADE04** |  |
| Θεραπεία εισαγωγής | Από στόματος DEX 10 mg/m2, ημέρες 1-5.  CP 200 mg/m2 i.v., ημέρες 3-5.  MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. |
| Θεραπεία εφόδου I | Από στόματος DEX 10 mg/m2, ημέρες 1-5.  VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20.  Δαουνορουβικίνη 45 mg/m2 i.v., ημέρες 6-7, 13-14. |
| Θεραπεία εφόδου II | CP 1 g/m2 i.v. (1 h), ημέρες 26, 46.  Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45.  Από στόματος 6-MP 60 mg/m2, ημέρες 26-46. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης | Από στόματος DEX 10 mg/m2, ημέρες 1-5.  Βινδεσίνη 3 mg/m2 i.v., ημέρα 1.  MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 ), ημέρα 1.  Ετοποσίδη 250 mg/m2 i.v. (1 h) ημέρες 4-5.  Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5. |
| **Μελέτη AJP01** |  |
| Θεραπεία εφόδου | CP 1,2 g/m2 i.v. (3 h), ημέρα 1.  Δαουνορουβικίνη 60 mg/m2 i.v. (1 h), ημέρες 1-3.  Βινκριστίνη 1,3 mg/m2 i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21.  Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m2/ημέρα. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης | Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα:  υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m2 i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m2 i.v. (q 12 h), ημέρες 2-3, για 4 κύκλους. |
| Συντήρηση | VCR 1,3 g/m2 i.v., ημέρα 1.  Πρεδνιζολόνη 60 mg/m2 από στόματος, ημέρες 1-5. |
| **Μελέτη AUS01** |  |
| Θεραπεία εισαγωγής- σταθεροποίησης | Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m2 i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3.  Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11.  Δοξορουβικίνη 50 mg/m2 i.v. (24 h), ημέρα 4.  DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσοντας με MTX 1 g/m2 i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 h, q 12 h), ημέρες 2-3 (συνολικά από 8 κύκλους). |
| Συντήρηση | VCR 2 mg i.v. μηνιαίως για 13 μήνες.  Από στόματος πρεδνιζολόνη 200 mg, 5 ημέρες μηνιαίως για 13 μήνες. |
| Όλα τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χορήγηση στεροειδών για προφύλαξη του ΚΝΣ. | |
| Ara-C: cytosine arabinoside, CP: κυκλοφωσφαμίδη, DEX: δεξαμεθαζόνη, MTX: μεθοτρεξάτη, 6- MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, VM26: τενιποσίδη, VCR: βινκριστίνη, IDA: ιδαρουβικίνη, i.v.: ενδοφλέβια | |

*Παιδιατρικοί ασθενείς:* Στη μελέτη I2301, συνολικά 93 παιδιά, έφηβοι και νεαροί ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ (από 1 έως 22 ετών) εισήχθησαν σε μια ανοιχτή, πολυκεντρική, διαδοχικής κοόρτης, μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ, και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Glivec (340 mg/m2/ημέρα) σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εισαγωγής. Το Glivec χορηγήθηκε κατά διαστήματα σε ομάδες 1-5, με αύξουσα διάρκεια και έναρξη του Glivec νωρίτερα από ομάδα σε ομάδα, με την ομάδα 1 να λαμβάνει τη χαμηλότερη ένταση αγωγής και την ομάδα 5 να λαμβάνει την υψηλότερη ένταση αγωγής του Glivec (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή καθημερινή δοσολογία του Glivec κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της χημειοθεραπείας). Η συνεχής καθημερινή έκθεση στο Glivec νωρίς κατά τη διάρκεια της αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στην ομάδα 5 των ασθενών (n = 50) βελτίωσε την 4-ετή επιβίωση απουσία συμβάντων (EFS) συγκριτικά με τους ιστορικούς μάρτυρες (n = 120), οι οποίοι έλαβαν την καθιερωμένη χημειοθεραπεία χωρίς Glivec (69,6% έναντι 31,6%, αντίστοιχα). Η εκτιμώμενη 4-ετής συνολική επιβίωση (ΟS) στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% συγκριτικά με 44,8% στους ιστορικούς μάρτυρες. 20 από τους 50 ασθενείς (40%) στην ομάδα 5 που έλαβε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.

**Πίνακας 6 Δοσολογικό σχήμα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με imatinib στη μελέτη I2301**

|  |  |
| --- | --- |
| Σχήμα 1 σταθεροποίησης  (3 εβδομάδες) | VP-16 (100 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  Ιφοσφαμίδη (1,8 g/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  MESNA (360 mg/m2/δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή  Μεθοτρεξάτη IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρα 1 ΜΟΝΟΝ  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρα 8, 15 |
| Σχήμα 2 σταθεροποίησης  (3 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 πέραν των 24 ωρών, IV): ημέρα 1  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 στην ώρα 36, IV. 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις) iii: ημέρες 2 και 3  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρα 1  ARA-C (3 g/m2/δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή |
| Σχήμα 1 επανεφόδου  (3 εβδομάδες) | VCR (1,5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15  DAUN (45 mg/m2/ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2  CPM (250 mg/m2/δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4  PEG-ASP (2500 IU/m2, IM): ημέρα 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρες 1 και 15  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21 |
| Σχήμα 1 εντατικοποίησης  (9 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 πέραν των 24 ωρών, IV): ημέρες 1 και 15  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 στην ώρα 36, IV. 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις) iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρες 1 και 22  VP-16 (100 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IU/m2, IM): ημέρα 44 |
| Σχήμα 2 επανεφόδου  (3 εβδομάδες) | VCR (1,5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 8 και 15  DAUN (45 mg/m2/ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2  CPM (250 mg/m2/δόση q12h x 4 δόσεις, iv): ημέρες 3 και 4  PEG-ASP (2500 IU/m2, IM): ημέρα 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρες 1 και 15  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21 |
| Σχήμα 2 εντατικοποίησης  (9 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 πέραν των 24 ωρών, IV): ημέρες 1 και 15  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 στην ώρα 36, IV. 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις) iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρες 1 και 22  VP-16 (100 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά την κατώτατη τιμή  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IU/m2, IM): ημέρα 44 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8 εβδομάδων)  Κύκλοι 1–4 | MTX (5 g/m2 πέραν των 24 ωρών, IV): ημέρα 1  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 στην ώρα 36, IV. 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις) iii: ημέρες 2 and 3  Τριπλή θεραπεία IT (προσαρμοσμένη στην ηλικία): ημέρες 1, 29  VCR (1,5 mg/m2, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα PO): ημέρες 1-5, 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 8-28  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m2, IV): ημέρες 29-33  CPM (300 mg/m2, IV): ημέρες 29-33  MESNA IV ημέρες 29-33  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 34-43 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8 εβδομάδων)  Κύκλος 5 | Kρανιακή ακτινοβόληση (Κύκλος 5 μόνον)  12 Gy σε 8 κύκλους για όλους τους ασθενείς που είναι CNS1 και CNS2 κατά τη διάγνωση  18 Gy σε 10 κύκλους για όλους τους ασθενείς που είναι CNS3 κατά τη διάγνωση  VCR (1,5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-5, 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Κατάργηση της 6-MP κατά τη διάρκεια των ημερών 6-10 της κρανιακής ακτινοβόλησης ξεκινώντας την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP την 1η ημέρα μετά την ολοκλήρωση της κρανιακής ακτινοβόλησης.)  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8 εβδομάδων)  Κύκλοι 6-12 | VCR (1,5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-5, 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-56  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

G-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, VP-16 = ετοποσίδη, MTX = μεθοτρεξάτη, IV = ενδοφλέβια, SC = υποδόρια, IT = ενδοραχιαία, PO = από του στόματος, IM = ενδομυϊκή, ARA-C = κυταραβίνη, CPM = κυκλοφωσφαμίδη, VCR = βινκριστίνη, DEX = δεξαμεθαζόνη, Daun = δαουνορουβικίνη, 6-ΜΡ = 6-μερκαπτοπουρίνη, *E.Coli* L-ASP = L-ασπαραγινάση, PEG-ASP = PEG ασπαραγινάση, MESNA = 2- νάτριο-σουλφονικό-μερκαπτοαιθάνιο, iii = ή μέχρι το επίπεδο της MTX να είναι <0,1 μΜ, q6h = κάθε 6 ώρες, Gy = Gray

Η μελέτη AIT07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, μελέτη φάσης ΙΙ / ΙΙΙ, που περιέλαβε 128 ασθενείς (1 έως <18 ετών) σε αγωγή με imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφάλειας από τη μελέτη αυτή φαίνεται να συνάδουν με το προφίλ ασφάλειας του imatinib σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ.

*Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ:* Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση ασθενείς από τους 411, σε ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης 30% (9% πλήρης) και ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 23%. (Σημειώνεται ότι από τους 411 ασθενείς, οι 353 έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια ενός προγράμματος εκτεταμένης πρόσβασης χωρίς συλλογή δεδομένων αρχικής ανταπόκρισης.) Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό των 411 ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ κυμαινόταν από 2,6 έως 3,1 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση στους 401 αξιολογήσιμους ασθενείς κυμαινόταν από 4,9 έως 9 μήνες. Τα δεδομένα ήταν παρόμοια όταν επαναξιολογήθηκαν για να συμπεριληφθούν μόνο εκείνοι οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με imatinib σ’ αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης ΙΙ κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, Κit ή PDGFR πρωτεϊνικές κινάσες της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με imatinib 400 mg ημερησίως. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και ένας ασθενής παρουσίασε μερική αιματολογική ανταπόκριση (PHR). Τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με ανιχνεύσιμες PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών ήταν από 20 έως 72 ετών. Επιπρόσθετα, άλλοι 24 ασθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 δημοσιεύσεις. 21 ασθενείς έλαβαν imatinib 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών ήταν από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, επικαιροποιημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς απεκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη Β2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για διάμεσο χρονικό διάστημα 47 μηνών (εύρος 24 ημέρες - 60 μήνες). Σε 6 από αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση υπερβαίνει τώρα τα 4 έτη. Έντεκα ασθενείς ανέπτυξαν ταχεία CHR, δέκα είχαν πλήρη επίλυση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και μια μείωση ή εξάλειψη των προϊόντων μεταγραφής της σύντηξης με βάση την εξέταση RT-PCR. Οι αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις έχουν διατηρηθεί για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα των 49 μηνών (εύρος 19-60) και 47 μηνών (εύρος 16-59), αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση είναι 65 μήνες από τη διάγνωση (εύρος 25-234). Η χορήγηση του imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει αποτέλεσμα τη μη βελτίωση.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με MDS/MPD. Σε 4 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με MDS/MPD σχετιζόμενη με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 3 μηνών έως 4 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 92,5 έως 340 mg/m2 ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, κυτταρογενετική ανταπόκριση και/ή κλινική ανταπόκριση.

Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης ΙΙ κλινική μελέτη (μελέτη Β2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, Κit ή PDGFR πρωτεϊνικές κινάσες της τυροσίνης. Σ’αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ’ αυτούς τους 117 ασθενείς διαγνώσθηκε στην κινάση της FIP1L1-PDGFRα σύντηξης. Τέσσερις ακόμη HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 θετικοί ασθενείς στην κινάση με σύντηξη FIP1L1-PDGFRα, πέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες καταμετρημένο τη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση, 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς επίσης επέτυχαν πλήρη μοριακή ύφεση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (εύρος 13-67 μήνες). Η ηλικία αυτών των ασθενών ήταν από 25 έως 72 ετών. Επιπρόσθετα, βελτιώσεις στη συμπτωματολογία και σε άλλες οργανικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό οργανικό σύστημα.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με HES/CEL. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν τρείς (3) ασθενείς με HES και CEL σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 2 έως 16 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 300 mg/m2 ημερησίως ή δοσολογίες από 200 έως 400 mg ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση και/ή πλήρης μοριακή ανταπόκριση.

Κλινικές μελέτες σε DFSP

Μια κλινική μελέτη φάσης ΙΙ, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib 800 mg ημερησίως. Η ηλικία των DFSP ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 75 έτη. Το DFSP ήταν μεταστατικό, τοπικά υποτροπιάζον μετά την αρχική χειρουργική εκτομή και θεωρήθηκε ότι περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν θα επέφερε βελτίωση κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη. Η κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας βασίζεται στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης. Από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη οι 9 ανταποκρίθηκαν, ο ένας πλήρως και οι 8 μερικώς. Τρεις από τους μερικά ανταποκρινόμενους θεωρήθηκαν μεταγενέστερα ελεύθεροι νόσου λόγω της χειρουργικής επέμβασης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τη μελέτη B2225 ήταν 6,2 μήνες με μέγιστη διάρκεια 24,3 μήνες. Επιπλέον 6 ασθενείς με DFSP των οποίων οι ηλικίες κυμαίνονταν από 18 μήνες έως 49 έτη και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών. Οι ενήλικες ασθενείς που αναφέρθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έλαβαν imatinib είτε 400 mg ημερησίως (4 περιπτώσεις) είτε 800 mg ημερησίως (1 περίπτωση). Πέντε (5) ασθενείς ανταποκρίθηκαν, 3 πλήρως και 2 μερικώς. Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας θεραπείας στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία κυμάνθηκε από 4 εβδομάδες έως και περισσότερο από 20 μήνες. Η μετατόπιση t(17:22)[(q22:q13)], ή το γονιδιακό προϊόν της, ήταν παρόν σχεδόν σε όλους όσους ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με imatinib.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με DFSP. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με DFSP και PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από νεογέννητα έως 14 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 400 έως 520 mg/m2 ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί μερική και/ή πλήρης ανταπόκριση.

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του imatinib

H φαρμακοκινητική του imatinib έχει εκτιμηθεί σε ένα εύρος δόσεων από 25 έως 1.000 mg. Τα προφίλ της φαρμακοκινητικής του στο πλάσμα αναλύθηκαν είτε την 1η ημέρα, είτε την 7η ημέρα είτε την 28η ημέρα, όπου μέχρι τότε στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είχε επιτευχθεί δυναμική ισορροπία.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του imatinib είναι 98%. Η διακύμανση της AUC του imatinib στο πλάσμα ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος το ποσοστό της απορρόφησης του imatinib ήταν ελάχιστα μειωμένο (11% μείωση στη Cmax και επιμήκυνση του tmax κατά 1,5 ώρα), με μια μικρή μείωση στη AUC (7,4%) συγκριτικά με συνθήκες νηστείας. Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα προηγούμενης επέμβασης στο γαστρεντερικό σύστημα στην απορρόφηση του φαρμάκου.

Κατανομή

Βάσει in vitro πειραμάτων, σε συγκεντρώσεις του imatinib που χρησιμοποιούνται κλινικά, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% , κύρια με την λευκωματίνη και την άλφα-οξυ-γλυκοπρωτεΐνη και με μικρή σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης στον άνθρωπο είναι το παράγωγο Ν-διμεθυλιωμένη πιπεραζίνη, το οποίο δείχνει *in vitro* την ίδια δραστικότητα με το γονικό φάρμακο. Η AUC του πλάσματος γι’αυτόν το μεταβολίτη βρέθηκε να είναι μόνο το 16% της AUC για το imatinib. Η πρωτεΐνη του πλάσματος που δεσμεύεται από τον Ν-διμεθυλιωμένο μεταβολίτη είναι παρόμοια με αυτή του γονικού φαρμάκου.

Το imatinib και ο Ν-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνοντο για περίπου 65% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (AUC(0-48h)). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια αποτελείτο από έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το κύριο ένζυμο P450 που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib στον άνθρωπο. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων (ακεταμινοφαίνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξυουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC50 50 μΜ) και η φλουκοναζόλη (IC50 118 μΜ) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib που μπορεί να έχει κλινική σημασία.

Το imatinib αποδείχθηκε *in vitro* ως ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων-δεικτών για τα CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές Κi στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια ήταν 27, 7,5 και 7,9 μmol/L, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα ασθενών ήταν 2–4 μmol/L, επομένως μια αναστολή του, επαγόμενου από τα CYP2D6 και/ή CYP3A4/5, μεταβολισμού των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή. Το imatinib δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5- φθοριοουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 (Ki=34,7 μM). Αυτή η τιμή Ki είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα του imatinib στο πλάσμα ασθενών και επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε 5-φθοριοουρακίλης ή πακλιταξέλης και imatinib.

Αποβολή

Βάσει της ανάκτησης του(ων) συστατικού(ων) μετά από μια από του στόματος δόση σεσημασμένου με 14C imatinib, 81% περίπου της δόσης ανευρέθηκε εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Το αμετάβλητο imatinib υπολογίσθηκε στο 25% της δόσης (5% στα ούρα, 20% στα κόπρανα), το υπόλοιπο ήταν μεταβολίτες.

Φαρμακοκινητική στο πλάσμα

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο t1/2 ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η δοσολογία μια φορά την ημέρα είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση ήταν γραμμική και ανάλογη της δόσης στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg imatinib μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική του imatinib σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε δυναμική ισορροπία, όταν δοσολογήθηκε μία φορά την ημέρα.

Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών). Αυτή η αλλαγή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στη κάθαρση του imatinib είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 L/ώρα, ενώ για έναν ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 L/ώρα. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν τη ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους. Το γένος δεν επηρεάζει τη κινητική του imatinib.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς, το imatinib απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης Ι όσο και σε μελέτες φάσης ΙΙ. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 340 mg/m2/ημέρα στα παιδιά και εφήβους επετεύχθη παρόμοια έκθεση, όπως με τις δόσεις 400 mg και 600 mg αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς. Η σύγκριση της AUC(0-24) την ημέρα 8 και την ημέρα 1 σε δόση 340 mg/m2/ημέρα αποκάλυψε συσσώρευση του φαρμάκου κατά 1,7 φορές μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

Με βάση συγκεντρωτική φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, Ph+ ΟΛΛ, ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που αντιμετωπίζονται με imatinib), η κάθαρση του imatinib αυξάνει με την αύξηση της επιφάνειας σώματος (BSA). Μετά τη διόρθωση για την επίδραση BSA, και άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση του imatinib. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση του imatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν 260 mg/m2 μία φορά την ημέρα (χωρίς υπέρβαση των 400 mg μία φορά ημερησίως) ή 340 mg/m2 μία φορά την ημέρα (χωρίς υπέρβαση των 600 mg μία φορά ημερησίως) ήταν παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν imatinib 400 mg ή 600 mg μία φορά ημερησίως.

Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια

Το imatinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να παρουσιάζουν στο πλάσμα μια μεγαλύτερη έκθεση απ’ ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP, με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αν και τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπάρχει μια σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, η διάμεση έκθεση στο imatinib δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

# Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας του imatinib αξιολογήθηκαν σε αρουραίους, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλής δοσολογίας αποκάλυψαν ήπιες έως μέτριες αιματολογικές αλλαγές σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους, συνοδευόμενες από αλλαγές στο μυελό των οστών στους αρουραίους και τους σκύλους.

Το ήπαρ ήταν το όργανο-στόχος στους αρουραίους και στους σκύλους. Ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των τρανσαμινασών και ελαφρές μειώσεις της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της ολικής πρωτεΐνης και των επιπέδων της λευκωματίνης παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ των αρουραίων. Παρατηρήθηκε σοβαρή ηπατοτοξικότητα στους σκύλους που έλαβαν αγωγή επί 2 εβδομάδες, με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ηπατοκυτταρική νέκρωση, νέκρωση του χοληδόχου πόρου και υπερπλασία του χοληδόχου πόρου.

Σε πιθήκους που έλαβαν αγωγή επί 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα, με εστιακή απολίθωση και διάταση των νεφρικών σωληναρίων και σωληναριακή νέφρωση. Σε αρκετά απ’αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη. Στους αρουραίους, σε δόσεις ≥ 6 mg/kg σε μελέτη διαρκείας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπερπλασία του μεταβατικού επιθηλίου των νεφρικών θηλών και της ουροδόχου κύστεως, χωρίς διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων στον ορό ή τα ούρα. Παρουσιάσθηκε αυξημένο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων σε χρόνια θεραπεία με το imatinib.

Σε μελέτη διαρκείας 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν καθορίσθηκε NOAEL (όριο δόσης χωρίς παρατήρηση ανεπιθυμήτων ενεργειών) στην κατώτερη δόση των 15 mg/kg, περίπου το 1/3 της μεγίστης δόσης των 800 mg για τον άνθρωπο, με βάση την επιφάνεια σώματος. Η αγωγή είχε σαν αποτέλεσμα την επιδείνωση των φυσιολογικά κατεσταλμένων λοιμώξεων από ελονοσία σε αυτά τα ζώα.

Το imatinib δεν θεωρήθηκε γονοτοξικό, όταν δοκιμάσθηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριακών κυττάρων (Ames test), σε *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων αρουραίου. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για το imatinib σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη κινεζικού κρικητού) για δυναμικό επαγωγής χρωμοσωμικών μετατοπίσεων (χρωμοσωμικών ανωμαλιών) παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Δύο ενδιάμεσες ουσίες της διαδικασίας παραγωγής, οι οποίες είναι επίσης παρούσες στο τελικό προϊόν, είναι θετικές για μεταλλαξιογένεση στη δοκιμασία Ames. Μία εξ αυτών των δύο ενδιαμέσων ήταν επίσης θετική στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρωμα, το βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων μειώθηκαν στη δόση των 60 mg/kg, δόση περίπου ίσης με τη μέγιστη κλινικά χρησιμοποιούμενη, βάσει της επιφάνειας σώματος, δόση των 800 mg ημερησίως. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις ≤ 20 mg/kg. Επίσης στους σκύλους, σε από του στόματος δόσεις ≥ 30 mg/kg παρατηρήθηκε ελαφριά έως μέτρια μείωση στη σπερματογένεση. Όταν οι θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν αγωγή 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρωμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν σημαντικές απώλειες εμβρύων μετά την εμφύτευση και μειωμένο αριθμό ζωντανών νεογνών. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις ≤ 20 mg/kg.

Σε μια μελέτη προ- και μετά-γεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, με από του στόματος δόση, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκαν ερυθρές κολπικές εκκρίσεις, την ημέρα 14 ή την ημέρα 15 της κύησης. Στην ίδια δόση, ο αριθμός των θνησιγενών νεογέννητων και επίσης αυτών που πέθαναν τις ημέρες 0 έως 4 μετά τον τοκετό ήταν αυξημένες. Στη γενιά F1, στο ίδιο επίπεδο δόσης, το μέσο βάρος σώματος παρουσίαζε ελάττωση από τη γέννηση μέχρι την τελική θανάτωση και ο αριθμός των νεογνών που επέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F1 δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός εμβρυικών απορροφήσεων και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F1 ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib ήταν τερατογόνο στους αρουραίους, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε δόσεις ≥ 100 mg/kg, περίπου ανάλογης της μεγίστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάσει της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκέφαλο ή εγκεφαλοκήλη, από απόν/εσμικρυσμένο μετωπιαίο οστούν και απόντα βρεγματικά οστά. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≤ 30 mg/kg.

Δεν ταυτοποιήθηκαν νέα όργανα-στόχοι στην τοξικολογική μελέτη ανάπτυξης σε νεαρούς αρουραίους (ημέρα 10 έως 70 μετά τον τοκετό) σε σχέση με τα γνωστά όργανα-στόχους σε ενήλικες αρουραίους. Στην τοξικολογική μελέτη σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη, καθυστέρηση κολπικού ανοίγματος και διαχωρισμού της ακροποσθίας σε έκθεση περίπου 0,3 έως 2 φορές της μέσης παιδιατρικής έκθεσης στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m2. Επιπλέον, παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε νεαρά ζώα (γύρω στη φάση του απογαλακτισμού) σε έκθεση περίπου 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m2.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρρένων στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλέων σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα. Η ιστοπαθολογική εξέταση των απογόνων αποκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους για θυσία, τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένα της ακροποσθίας. Τα όργανα-στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένας της ακροποσθίας και της κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυρεοειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

Το θήλωμα/καρκίνωμα του αδένα της ακροποσθίας/κλειτορίδας παρατηρήθηκε σε δόσεις από 30 mg/kg/ημέρα και άνω που αντιπροσωπεύει περίπου 0,5 ή 0,3 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα αντίστοιχα και 0,4 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m2/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 15 mg/kg/ημέρα. Το νεφρικό αδένωμα/καρκίνωμα, η ουροδόχος κύστη και το θήλωμα της ουρήθρας, τα αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου, τα αδενώματα των παραθυρεοειδών αδένων, οι καλοήθεις και κακοήθεις μυελώδεις όγκοι των επινεφριδίων και τα θηλώματα/καρκινώματα του μη-αδενώδους στομάχου παρατηρήθηκαν στα 60 mg/kg/ημέρα, που αντιπροσωπεύει περίπου 1,7 ή 1 φορά την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα αντίστοιχα και 1,2 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m2/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 30 mg/kg/ημέρα.

Ο μηχανισμός από τη μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους και η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

Μη νεοπλαστικές αλλοιώσεις που δεν προσδιορίστηκαν σε προηγούμενες προκλινικές μελέτες αφορούσαν το καρδιαγγειακό σύστημα, το πάγκρεας, τα ενδοκρινή όργανα και τα δόντια. Οι πιο σημαντικές αλλαγές περιελάμβαναν καρδιακή υπερτροφία και διάταση που οδήγησε σε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε μερικά ζώα.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου Crospovidone (type A)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Κέλυφος καψακίου

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

# Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

# Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

# Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

# Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PA-Αluminium/PVC/Αluminium.

Συσκευασίες

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την Αποκεντρωμένη Διαδικασία

Συσκευασίες που περιέχουν 30, 60, 100, 120, ή 180 σκληρά καψάκια.

2. Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά

Συσκευασίες που περιέχουν *{xx}* σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

# Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

# ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PROTON PHARMA Ανώνυμη Φαρμακευτική Εταιρεία,

Aχαΐας 5 & Τροιζηνίας, 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική.

Τηλ.: 210 6254175.

# ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

*{XXXX/ΗΗ-ΜΜ-ΕΕΕΕ}*

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: *{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}*

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

*{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}*