

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib Vocate 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg ιματινίμπη (ως μεθανοσουλφονική)

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 12,5 mg μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Imatinib Vocate 100 mg σκληρά καψάκια χρώματος κίτρινου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ιματινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

- Ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bc_r-abl), για τους οποίους η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση μετά από αποτυχία σε θεραπεία με ιντερφερόνη-άλφα ή σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση.
- Ενηλίκων με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για 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.

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

Η ιματινίμπη ενδείκνυται για

- τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο, δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP) και ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείρηση.

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς η αποτελεσματικότητα της ιματινίμπης 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 με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό DFSP. Η εμπειρία με ιματινίμπη σε ασθενείς με MDS/MPD που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Εκτός από τη νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση της ΧΜΛ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση για αυτές τις νόσους.

4.2 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 νερό 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. 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

Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμπης είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Ως χρόνια φάση της ΧΜΛ ορίζεται η παρουσία ενός εκ των κάτωθι κριτηρίων: βλάστες < 15% στο αίμα και στο μυελό των οστών, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, αιμοπετάλια > 100 x 10⁹/l.

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμπης είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση. Ως επιταχυνόμενη φάση ορίζεται η παρουσία οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: βλάστες ≥ 15% αλλά < 30% στο αίμα ή στο μυελό των οστών, βλάστες και προμυελοκύτταρα ≥ 30% στο αίμα ή στο μυελό των οστών (με την προϋπόθεση ότι οι βλάστες < 30%), βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα ≥ 20%, αιμοπετάλια < 100 x 10⁹/l, μη σχετιζόμενα με τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμπης είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς 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 ιματινίμπη συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το αποτέλεσμα της διακοπής της αγωγής μετά την επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης δεν έχει διερευνηθεί.

Αυξήσεις της δόσης από 400 mg σε 600 mg ή σε 800 mg μπορεί να ληφθούν υπ' όψιν σε ασθενείς σε χρόνια φάση ή από 600 mg σε μέγιστο 800 mg (400 mg χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως) μπορεί να ληφθούν υπ' όψιν σε ασθενείς με επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο και σοβαρής, που δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτταροπενίας 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 παιδιά

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m^2). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφ'άπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μία το πρωί και μία 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ημερησίως σε $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμπης είναι $600 \text{ mg}/\text{ημέρα}$ 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, η ιματινίμπη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής όταν χορηγείται σε δόση $600 \text{ mg}/\text{ημέρα}$ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά τη φάση εφόδου, στις φάσεις εδραίωσης και συντήρησης της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμπη μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγθέν θεραπευτικό πρόγραμμα αλλά γενικά οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στην ιματινίμπη έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

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

Δοσολογία για MDS/MPD

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμπης είναι $400 \text{ mg}/\text{ημέρα}$ για ενήλικες ασθενείς με MDS/MPD.

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με Imatinib Vocate 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 της ιματινίμπης είναι $100 \text{ mg}/\text{ημέρα}$ 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 της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης, 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, ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πενταπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, το Imatinib Vocate θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο από 1,5 φορά του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με Imatinib Vocate 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 και στα παιδιά από 340 σε 260 mg/m²/ημέρα.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία:

| Θεραπευτικές ενδείξεις | Ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία λόγω τοξικότητας | Τροποποίηση της δόσολογίας |
|--|---|---|
| HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l | 1. Διακοπή της ματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με ματινίμπη στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). |
| Χρόνια φάση ΧΜΛ, MDS/MDP (δόση έναρξης 400 mg) HES/CEL (στη δόση των 400 mg) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l | 1. Διακοπή της ματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με ματινίμπη στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη της ματινίμπης στη μειωμένη δόση των 300 mg. |
| Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m ²) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l | 1. Διακοπή της ματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με ματινίμπη στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν μια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη της ματινίμπης στη μειωμένη δόση των 260 mg/m ² . |
| Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg) | ^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 ⁹ /l | 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης της ματινίμπης 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 της ματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10 ⁹ /l, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg. |

| | | |
|---|---|---|
| Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m ²) | ^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης 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 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Επανάληψη της αγωγής με την ιματινίμπη 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 ιματινίμπης στη μειωμένη δόση των 400 mg. |
| <p>ANC = απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ^a που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας</p> | | |

Ειδικοί πληθυσμοί

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

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

Ηπατική ανεπάρκεια: Η ιματινίμπη 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 (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:

| Ηπατική δυσλειτουργία | Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας |
|-----------------------|--|
| Ηπια | 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 = ασπартική 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 ν' αυξηθεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η φαρμακοκινητική της ιματινίμης δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. 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 κάποια ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση στα ηλικιωμένα άτομα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν η ιματινίμη συγχρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υπάρχει πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Απαιτείται προσοχή όταν η ιματινίμη λαμβάνεται με αναστολείς πρωτεάσης, αζολικά αντιμυκητιασικά, συγκεκριμένες μακρολίδες (βλ. παράγραφο 4.5), CYP3A4 υποστρώματα με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανύλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμη, δοσεταξέλη, κινιδίνη) ή βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της ιματινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στην ιματινίμη και πιθανώς ν' αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτό το λόγο, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και ιματινίμης θα πρέπει ν' 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 ιματινίμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός της ιματινίμπης 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 μετρήσεις του περιφερικού αίματος 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 έκπτωσης και ηπατικής νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί με την ιματινίμπη. Όταν η ιματινίμπη 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 η ιματινίμπη συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

Περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών (πλευριτικό εξίδρωμα, οίδημα, πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, επιφανειακό οίδημα) έχουν αναφερθεί σε περίπου 2,5% των νεοδιαγνωσθέντων με ΧΜΛ ασθενών που λαμβάνουν ιματινίμπη. Γι' αυτό 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 συμβαμάτων στα ηλικιωμένα άτομα και σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.

Ασθενείς με καρδιακή νόσο

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο, με παράγοντες κινδύνου καρδιακής έκπτωσης ή ιστορικό νεφρικής έκπτωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με καρδιακή ή νεφρική έκπτωση 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 ιματινίμπη. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή της ιματινίμπης. Αν και δεν έχουν αναφερθεί συχνά καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες με την ιματινίμπη, μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με ιματινίμπη 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 ηωσινοφίλων. Η αξιολόγηση από ειδικό καρδιολόγο, η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος 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 ηωσινοφίλων πριν τη χορήγηση της ιματινίμπης. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό, η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μία έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με την ιματινίμπη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Στη μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST αναφέρθηκαν γαστρεντερικές και ενδο-ογκικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάσει τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν έχουν προσδιορισθεί παράγοντες προδιάθεσης (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.

Επιπλέον, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς με ΧΜΛ,ΟΛΛ και άλλες νόσους, έχει αναφερθεί, η αγγειακή εκτασία γαστρικού άντρου (GAVE), μια σπάνια αιτία γαστροεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν χρειάζεται, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

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

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιματινίμη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με ιματινίμη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να διεξάγονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμη. Η θεραπευτική αγωγή με ιματινίμη των ασθενών με ΧΜΛ έχει συσχετισθεί με ουδετεροπενία ή θρομβοκυτταροπενία. 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 ιματινίμη 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 ιματινίμη.

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση της ιματινίμης 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 σε αυτούς τους ασθενείς δεσμεύεται με την ιματινίμη. Στους ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

Η μακροχρόνια αγωγή με ιματινίμη μπορεί να συσχετίζεται με μία κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Θα πρέπει, επομένως, η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιματινίμη και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία, η κατάλληλη διαχείριση και αγωγή θα

πρέπει να συνταγογραφείται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν ιματινίμη. Σε μια μελέτη παρατήρησης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει αναφερθεί μια στατιστικά σημαντική (αλλά με αδιευκρίνιστη κλινική συσχέτιση) μείωση στις διάμεσες βαθμολογίες τυπικής απόκλισης ύψους μετά από 12 και 24 μήνες αγωγής σε δύο μικρά υποσύνολα ανεξάρτητα από την εφηβική κατάσταση ή το φύλο. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που υπόκεινται σε αγωγή με ιματινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

Το Imatinib Vocate περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δραστικές ουσίες που μπορεί ν' αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ιματινίμπης στο πλάσμα:

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (π.χ. αναστολείς πρωτεάσης όπως ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, νελφίναβίρη, βοσεπρεβίρη; αζολικά αντιμυκητιασικά συμπεριλαμβανομένων κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης, βορικοναζόλης; συγκεκριμένες μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη) μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμπης. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση στην ιματινίμπη (η μέση C_{max} και η AUC της ιματινίμπης ανήλθε σε 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχρηγήθηκε με μία εφ'άπαξ δόση κετοκοναζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η ιματινίμπη με αναστολείς της οικογενείας CYP3A4.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις ιματινίμπης στο πλάσμα:

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στο Imatinib Vocate, αυξάνοντας πιθανώς τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγηθείσα θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ'άπαξ δόση 400 mg ιματινίμπης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} και AUC ($_{0-\infty}$) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοιχών τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήγη γλοιώματα που έλαβαν θεραπεία με Imatinib Vocate όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής ενζύμων (EIAED) όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινοτοΐνη. Η AUC στο πλάσμα για την ιματινίμπη μειώθηκε κατά 73% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν EIAEDs. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και ιματινίμπης θα πρέπει ν' αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από την ιματινίμπη

Η ιματινίμπη αυξάνει τη μέση C_{max} και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2 έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από την ιματινίμπη. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η ιματινίμπη με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανύλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμπη, δοσεταξέλη και κινιδίνη). Το Imatinib Vocate μπορεί ν' αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολο-βενζοδιαζεπίνες, αποκλειστές των διαύλων του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

Λόγω του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με τη χρήση ιματινίμπης, οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασική ηπαρίνη, αντί των παραγώγων της κουμαρίνης όπως την βαρφαρίνη.

In vitro, η ιματινίμπη αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Η ιματινίμπη στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την C_{max} και AUC ν' αυξάνονται κατά περίπου 23% (90% CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν η ιματινίμπη συγχρηγείται 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, η ιματινίμπη αναστέλλει τη Ο-γλυκορουδινίαση της παρακεταμόλης με τιμή $K_i = 58.5 \text{ micromol/l}$. Η αναστολή αυτή δεν έχει παρατηρηθεί *in vivo* μετά τη χορήγηση ιματινίμπης 400 mg και παρακεταμόλης 1000 mg. Δεν έχουν μελετηθεί υψηλότερες δόσεις ιματινίμπης και παρακεταμόλης.

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν η ιματινίμπη χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις ταυτόχρονα με παρακεταμόλη.

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

Σε ασθενείς με Rh+ ΟΛΛ υπάρχει κλινική εμπειρία συγχωρήγησης της ιματινίμης με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1) αλλά οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ της ιματινίμης και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων δεν έχουν καλά χαρακτηριστεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιματινίμης 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' αυτό το λόγο η χρήση της ιματινίμης σε συνδυασμό, απαιτεί ιδιαίτερη προφύλαξη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της ιματινίμης σε έγκυες γυναίκες. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυτόματες αποβολές και συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά από γυναίκες που έχουν λάβει ιματινίμη. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Η ιματινίμη 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.

Θηλασμός

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός πληροφοριών για τη κατανομή της ιματινίμης στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θηλάζαν, έδειξαν ότι τόσο η ιματινίμη όσο και ο δραστικός της μεταβολίτης μπορεί να κατανέμονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο βαθμός συγκεντρώσεως μεταξύ πλάσματος και γάλακτος, που μελετήθηκε σε ένα μόνο ασθενή καθορίστηκε στο 0,5 για την ιματινίμη και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση της ιματινίμης 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 ιματινίμης είναι άγνωστα, οι γυναίκες που λαμβάνουν ιματινίμη 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 ιματινίμη, όσον αφορά την επίδραση της στη γονιμότητα και τη γαμετογένεση. Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για τη γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με ιματινίμη, πρέπει να συμβουλευθούν τον ιατρό τους.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, θολή όραση ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιματινίμη. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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 συγχροήγηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ, η διακοπή του φαρμάκου, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με το φάρμακο, παρατηρήθηκε στο 2,4% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, στο 4% των ασθενών με όνιμη 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% των ασθενών με βλαστική κρίση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη. Σε GIST το φάρμακο της μελέτης διακόπηκε στο 4% των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με το φάρμακο.

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. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στη 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 ($\geq 10\%$) σχετιζόμενες με το φάρμακο 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 περιγράφηκαν κυρίως ως περικογχικά οιδήματα ή οιδήματα των κάτω άκρων. Παρόλ' αυτά, αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπισθούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση της ιματινίμης.

Όταν η ιματινίμη συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχολερυθριναιμίας.

Διάφορες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως πλευριτική εξιδρωματική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορεί συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρού». Αυτές συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή της ιματινίμης 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 εξιδρωματικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής έκπτωσης. 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 του συστήματος οργάνου και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ 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 παρατίθενται στον Πίνακα 1.

| Πίνακας Ι Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών | |
|---|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία ¹ , κολπίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη |
| <i>Σπάνιες:</i> | Μυκητίαση |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β ¹¹ |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | |
| <i>Σπάνιες:</i> | Σύνδρομο λύσης όγκου |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Αιμορραγία όγκου/νέκρωση όγκου* |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Αναφυλακτική καταπληξία* |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία |
| <i>Συχνές:</i> | Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια |
| <i>Σπάνιες:</i> | Αιμολυτική αναιμία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | |
| <i>Συχνές:</i> | Ανορεξία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υπονατρίαίμια |
| <i>Σπάνιες:</i> | Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | |
| <i>Συχνές:</i> | Αϋπνία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος |
| <i>Σπάνιες:</i> | Συγχυτική κατάσταση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Κεφαλαλγία ² |
| <i>Συχνές:</i> | Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία |
| <i>Σπάνιες:</i> | Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Εγκεφαλικό οίδημα* |
| Οφθαλμικές διαταραχές | |
| <i>Συχνές:</i> | Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας |
| <i>Σπάνιες:</i> | Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος* |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Ίλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής |
| Καρδιακές διαταραχές | |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ³ , πνευμονικό οίδημα |
| <i>Σπάνιες:</i> | Αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Περικαρδίτιδα*, καρδιακός επιπωματισμός* |

| | |
|---|---|
| Αγγειακές διαταραχές⁴ | |
| <i>Συχνές:</i> | Έξαψη, αιμορραγία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Θρόμβωση/εμβολή* |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | |
| <i>Συχνές:</i> | Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Υπεζωκοτική συλλογή ⁵ , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα |
| <i>Σπάνιες:</i> | Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ¹⁰ *, διάμεση πνευμονοπάθεια* |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος ⁶ |
| <i>Συχνές:</i> | Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ⁷ , ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα |
| <i>Σπάνιες:</i> | Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Ειλεός/εντερική απόφραξη*, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα*, εκκολπωματίτιδα*, γαστρικού άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE)* |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | |
| <i>Συχνές:</i> | Αύξηση ηπατικών ενζύμων |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Υπερχοληρυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος |
| <i>Σπάνιες:</i> | Ηπατική ανεπάρκεια ⁸ , ηπατική νέκρωση |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα/έκζεμα/εξάνθημα |
| <i>Συχνές:</i> | Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, αντίδραση από φωτοευαισθησία |
| <i>Όχι συχνές:</i> | 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 |
| <i>Σπάνιες:</i> | Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*, λειχνοειδή υπερκεράτωση*, ομαλός λειχήνας*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)* |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας, αρθραλγίας και οστικός πόνος ⁹ |
| <i>Συχνές:</i> | Οίδημα αρθρώσεων |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων |
| <i>Σπάνιες:</i> | Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομύολυση/μυοπάθεια |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Ανάγγεια νέκρωση/νέκρωση ισχίου*, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά* |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνότητα ούρησης |
| <i>Μη γνωστές:</i> | Νεφρική ανεπάρκεια χρόνια |

| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | |
|--|---|
| <i>Όχι συχνές:</i> | Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου |
| <i>Σπάνιες:</i> | Αιμορραγικό ωχρό σωματίο/αιμορραγική κύστη ωοθήκης |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση |
| <i>Συχνές:</i> | Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, ρίγη |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας |
| Παρακλινικές εξετάσεις | |
| <i>Πολύ συχνές:</i> | Αύξηση βάρους |
| <i>Συχνές:</i> | Μείωση βάρους |
| <i>Όχι συχνές:</i> | Αύξηση κρεατινίνης αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογονάσης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος |
| <i>Σπάνιες:</i> | Αύξηση αμυλάσης αίματος |

- * Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κυρίως κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της ιματινίμπης στην αγορά. Σε αυτές περιλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές περιστατικών καθώς και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες σε εξέλιξη, προγράμματα ευρείας πρόσβασης, κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και διερευνητικές μελέτες πάνω σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί από πληθυσμό αβέβαιοι μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατός ο αξιόπιστος υπολογισμός της συχνότητάς τους ή η απόδειξη αιτιολογικής σχέσης με την έκθεση στην ιματινίμπη.
- 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' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
 - 4 Η έξαψη ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και η αιμορραγία (αιμάτωμα) 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' ό,τι 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 θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.
 - 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιματινίμπη ή μετά τη διακοπή παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.
 - 10 Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ό,τι σε ασθενείς με GIST.
 - 11 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις σε ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου, σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρή ουδετεροπενία και άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες καταστάσεις.
 - 12 Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

Αιματολογικές διαταραχές

Σε ΧΜΛ, οι κυτταροπενίες, ειδικά η ουδετεροπενία και η θρομβοκυτταροπενία αποτελούν σταθερά ευρήματα σε όλες τις μελέτες με ένδειξη για μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλύτερες δόσεις ≥ 750 mg (μελέτη φάσης I). Ωστόσο, η εμφάνιση των κυτταροπενιών που ήταν σαφώς εξαρτημένη από το στάδιο της νόσου, τη συχνότητα της βαθμίδας 3 ή 4 των ουδετεροπενιών ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) και των θρομβοκυτταροπενιών (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$), 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 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) και θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$), παρατηρήθηκε στο 3,6% και σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια των ουδετεροπενικών και θρομβοκυτταροπενικών επεισοδίων κυμάνθηκε συνήθως από 2 έως 3 εβδομάδες και από 3 έως 4 εβδομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν ν' αντιμετωπισθούν είτε με μείωση της δόσης, είτε με διακοπή της αγωγής με Imatinib Vocate αλλά μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της αγωγής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ οι πιο συχνές τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν κυτταροπενίες βαθμού 3 ή 4 που συμπεριλάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία. Αυτές γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας.

Στη μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναφέρθηκε αναιμία βαθμού 3 και 4 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 θρομβοκυτταροπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοκυτταροπενία. Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά από αυτό το διάστημα.

Βιοχημικές διαταραχές

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών ($< 5\%$) ή της χολερυθρίνης ($< 1\%$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετωπίστηκε 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 B2222), 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. Κάποιοι από αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με ιματινίμη, ταυτόχρονα και στην βιβλιογραφία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί και να δοθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Γενικά, η έκβαση των περιπτώσεων αυτών 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, θρομβοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, όρεξη μειωμένη.

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

6400 mg (μια δόση): Έγινε αναφορά στη βιβλιογραφία περιστατικού ενός ασθενούς ο οποίος παρουσίασε ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, διόγκωση προσώπου, μειωμένη μέτρηση ουδετερόφιλων, αυξημένες τρανσαμινάσες.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένας άρρεν 3 ετών, ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλος ένας άρρεν 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 θεραπευτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης, κωδικός ATC: L0X01E01

Μηχανισμός δράσης

Η ιματινίμπη είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει τη δράση της Bcr-Abl κινάση της τυροσίνης (TK), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων TK:Kit, τον υποδοχέα για τον προγονικό κυτταρικό 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 τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων άλφα και βήτα (PDGFR-alpha και PDGFR-beta). Η ιματινίμπη επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινασών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ιματινίμπη είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές γραμμές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε πρωτοεμφανιζόμενα 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 ένας απλός παράγοντας σε μοντέλα ζώων όπου χρησιμοποιούνται κύτταρα όγκων θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση.

Η ιματινίμπη είναι επίσης ένας *αναστολέας* του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGF-R, **και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF κυτταρικές διαδικασίες**. Στην παθογένεση της MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η συνεχής ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της συνεχούς παραγωγής PDGF. Η ιματινίμπη 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 της ιματινίμπης βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης. Εκτός από τη νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση της ΧΜΛ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος, όπως βελτίωση στα συμπτώματα τα σχετιζόμενα με τη νόσο, ή αυξημένη επιβίωση.

Τρεις μεγάλες, διεθνείς, ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενες, μελέτες φάσης II, διεξήχθησαν σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε προχωρημένο στάδιο, σε βλαστική ή σε επιταχυνόμενη νόσο, σε ασθενείς με άλλες Ph+ λευχαιμίες ή σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση, στους οποίους προηγουμένως είχε αποτύχει η θεραπεία με ιντερφερόνη-α (IFN-α). Μία μεγάλη, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, διεξήχθη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ. Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης I και σε μία μελέτη φάσης II.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες το 38–40% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 60 χρονών και το 10–12% των ασθενών ηλικίας ≥ 70 χρονών.

Χρόνια φάση, νεοδιαγνωσθείσα φάση: Αυτή η μελέτη φάσης III σε ενήλικες ασθενείς συνέκρινε την αγωγή με ιματινίμπη, με την συνδυασμένη αγωγή ιντερφερόνης-άλφα (IFN) και κυταραβίνης (Ara-C). Στους ασθενείς με απουσία ανταπόκρισης (απουσία πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR) στους 6 μήνες, αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), απουσία μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (MCyR) στους 24 μήνες), απώλεια ανταπόκρισης (απώλεια CHR ή MCyR) ή σοβαρή δυσανεξία στη θεραπεία, επιτράπη η μετάβαση τους στο εναλλακτικό θεραπευτικό σκέλος. Στο σκέλος της ιματινίμπης, οι ασθενείς έλαβαν 400 mg ημερησίως. Στο σκέλος της INF, χορηγήθηκε στους ασθενείς μια δόση στόχος INF των 5 MIU/m²/ημέρα υποδοριώς σε συνδυασμό με υποδόρια Ara-C 20 mg/m²/ημέρα για 10 ημέρες/μήνα.

Συνολικά, 1.106 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, 553 σε κάθε σκέλος. Τα βασικά χαρακτηριστικά εξισορροπήθηκαν καλά ανάμεσα στα δύο σκέλη. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 51 έτη (εύρος 18–70 έτη) με 21,9% των ασθενών ≥ 60 χρονών. Υπήρχαν 59% άρρενες και 49% θήλεις ασθενείς. Το 89,9% των ασθενών ήταν λευκοί και το 4,7% ήταν μαύροι. Επτά έτη μετά τη στρατολόγηση του τελευταίου ασθενούς, η διάμεση διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπείας ήταν 82 και 8 μήνες στις ομάδες ιματινίμπης και IFN αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της δεύτερης γραμμής θεραπείας με την ιματινίμπη ήταν 64 μήνες. Συνολικά, σε ασθενείς που έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία η κατά μέσο όρο ημερήσια δόση που δόθηκε ήταν 406 ± 76 mg. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Ως εξέλιξη καθορίζεται ως οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμβάματα: εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση, θάνατος, απώλεια CHR ή MCyR ή σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται CHR, αυξανόμενος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, παρά την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα βασικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία είναι η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση, η αιματολογική ανταπόκριση, η μοριακή ανταπόκριση (αξιολόγηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου) ο χρόνος έως την επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση και η επιβίωση. Τα δεδομένα ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Ανταπόκριση στη μελέτη νεοδιαγνωσθείσας ΧΜΛ (δεδομένα 84 μηνών)

| Καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης) | Ιματινίμπη n=553 | IFN+Ara-C n=553 |
|--|---|--|
| Αιματολογική ανταπόκριση CHR rate n (%) [95% CI] | 534 (96.6%)* [94.7%, 97.9%] | 313 (56.6%) [52.4%, 60.8%] |
| Κυτταρογενετική ανταπόκριση Μέγιστη ανταπόκριση n (%) [95% CI] Πλήρης CyR n (%) Μερική CyR n (%) | 490 (88.6%)* [85.7%, 91.1%] 456 (82.5%)* 34 (6.1%) | 129 (23.3%)* [19.9%, 27.1%] 64 (11.6%) 65 (11.8%) |
| Μοριακή ανταπόκριση** Μέγιστη ανταπόκριση στους 12 μήνες (%) Μέγιστη ανταπόκριση στους 24 μήνες (%) Μέγιστη ανταπόκριση στους 84 μήνες (%) | 153/305=50.2% 73/104=70.2% 102/116=87.9% | 8/83=9.6% 3/12=25% 3/4=75% |

*p < 0.001, Fisher's exact test

** ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης βάση των διαθέσιμων δειγμάτων

Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):

Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 10 x 10⁹/l, αιμοπετάλια < 450 x 10⁹/l, μυελοκύτταρα+μεταμυελοκύτταρα < 5% στο αίμα, όχι βλάστες και προμυελοκύτταρα στο αίμα, βασεόφιλα < 20%, όχι εξωμυελική συμμετοχή

Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μετάφαση), μερική (1–35%), μικρή (36–65%) ή ελάχιστη (66–95%). Μια μέγιστη ανταπόκριση (0–35%) συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

Κριτήρια μέγιστης μοριακής ανταπόκρισης: στο περιφερικό αίμα, μείωση κατά ≥ 3 λογαρίθμων στη ποσότητα των Bcr-Abl μεταγραφών (μέτρηση της ανάστροφης μεταγραφάσης με δοκιμασία real time ποσοτική PCR) αναφορικά με καθορισμένη βασική τιμή αναφοράς.

Τα ποσοστά της πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης, της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε θεραπεία πρώτης γραμμής εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη προσέγγιση Kaplan-Meier για την οποία αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν δεν υπολογίστηκαν την ημέρα της τελευταίας εξέτασης. Χρησιμοποιώντας αυτή τη προσέγγιση τα εκτιμώμενα αθροιστικά ποσοστά ανταπόκρισης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής με ιματινίμπη βελτιώνονται από τους 12 μήνες θεραπείας στους 84 μήνες θεραπείας όπως παρακάτω: CHR από 96,4% σε 98,4% και CCyR από 69,5% σε 87,2%, αντίστοιχα.

Κατά τη παρακολούθηση 7 ετών, υπήρξαν 93 (16,8%) συμβάματα εξέλιξης στην ομάδα της ιματινίμπης: σε 37 (6,7%) εμπλεκόταν εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση, 31 (5,6%) απώλεια της MCyR, 15 (2,7%) απώλεια της CHR ή αύξηση των λευκοκυττάρων και 10 (1,8%) μη συσχετιζόμενοι με ΧΜΛ θάνατοι. Αντίθετα υπήρξαν 165 (29,8%) συμβάματα στην ομάδα IFN+Ara-C από τα οποία 130 εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπείας με IFN+Ara-C.

Το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση στους 84 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της ιματινίμπης σε σύγκριση με το σκέλος INF (92,5% έναντι 85,1%, p < 0,001). Το ετήσιο ποσοστό της εξέλιξης στην επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση μειώθηκε με τον χρόνο θεραπείας και ήταν μικρότερο από 1% ετησίως τον τέταρτο και πέμπτο χρόνο. Η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 84 μήνες ήταν 81,2% στο σκέλος της ιματινίμπης και 60,6% στο

σκέλος ελέγχου ($p < 0,001$). Τα ετήσια ποσοστά της εξέλιξης σε οποιοδήποτε τύπο για την ιματινίμη επίσης μειώθηκαν με το χρόνο.

Ένα σύνολο 71 (12,8%) και 85 (15,4%) ασθενών κατέληξαν στις ομάδες ιματινίμης και IFN+Ara-C, αντίστοιχα. Στους 84 μήνες η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση είναι 86,4% (83,90) έναντι 83,3% (80,87) στις τυχαίοποιημένες ομάδες ιματινίμης και IFN+Ara-C, αντίστοιχα ($p=0,073$, log-rank test). Αυτό το καταληκτικό σημείο χρόνος - σύμβαμα επηρεάζεται ισχυρά από το υψηλό κλάσμα χιασμού από IFN+Ara-C στην ιματινίμη. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ιματινίμη στην επιβίωση σε χρόνια φάση, σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ εξετάστηκε περαιτέρω σε αναδρομική ανάλυση των παραπάνω αναφερομένων δεδομένων με ιματινίμη με τα πρωταρχικά δεδομένα από μία μελέτη Φάσης III που χρησιμοποιήθηκε IFN+Ara-C ($n=325$) με πανομοιότυπο θεραπευτικό σχήμα. Σε αυτή την αναδρομική ανάλυση, καταδείχθηκε η υπεροχή της ιματινίμης έναντι του IFN+Ara-C στη συνολική επιβίωση ($p < 0,001$). Μέσα σε χρονικό διάστημα 42 μηνών κατέληξαν 47 (8,5%) ασθενείς σε ιματινίμη και 63 ασθενείς (19,4%) σε IFN+Ara-C. Ο βαθμός της κυτταρογενετικής και μοριακής ανταπόκρισης είχε φανερή επίδραση στα μακροχρόνια αποτελέσματα σε ασθενείς με ιματινίμη. Ενώ ένα υπολογιζόμενο ποσοστό 96% (93%) των ασθενών με CCyR (PCyR) στους 12 μήνες ήταν χωρίς εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση στους 84 μήνες, μόνο το 81% των ασθενών χωρίς MCyR στους 12 μήνες ήταν ελεύθερο εξέλιξης σε επιταχυνόμενη ΧΜΛ στους 84 μήνες ($p < 0,001$ συνολικά, $p=0,25$ μεταξύ CCyR και PCyR). Σε ασθενείς με μείωση σε Bcr-Abl μεταγραφές τουλάχιστον 3 λογαρίθμων στους 12 μήνες, η πιθανότητα να παραμείνουν ελεύθεροι εξέλιξης από σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση ήταν 99% στους 84 μήνες. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν με βάση μια ανάλυση 18 μηνών.

Σε αυτή τη μελέτη, οι δοσολογικές διαβαθμίσεις ήταν επιτρεπτές από 400 mg σε 600 mg ημερησίως, και στη συνέχεια από 600 mg ημερησίως σε 800 mg ημερησίως. Μετά από 42 μήνες παρακολούθησης, 11 ασθενείς παρουσίασαν επιβεβαιωμένη απώλεια (μέσα σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων) της κυτταρογενετικής τους ανταπόκρισης. Από τους 11 αυτούς ασθενείς, σε 4 ασθενείς αυξήθηκε η δοσολογία στα 800 mg ημερησίως, οπότε 2 από αυτούς απέκτησαν ξανά την κυτταρογενετική τους ανταπόκριση (1 μερικώς και 1 πλήρως, ο τελευταίος επίσης πέτυχε μοριακή ανταπόκριση) ενώ από τους 7 στους οποίους δεν αυξήθηκε η δόση, μόνο ένας απέκτησε ξανά πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση. Το ποσοστό κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο στους 40 ασθενείς στους οποίους η δόση αυξήθηκε στα 800 mg ημερησίως σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ασθενών πριν την αύξηση της δόσης ($n=551$). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό, επιπεφυκίτιδα και αύξηση των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε χαμηλότερη ή ίδια συχνότητα.

Χρόνια φάση, αποτυχία στην ιντερφερόνη: Αντιμετωπίστηκαν 532 ενήλικες ασθενείς με δόση έναρξης τα 400 mg. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις βασικές κατηγορίες: αιματολογική αποτυχία (29%), κυτταρογενετική αποτυχία (35%) ή δυσανεξία στην ιντερφερόνη (36%). Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως για 14 μήνες, κατά μέσο όρο, θεραπεία με IFN σε δόσεις $\geq 25 \times 10^6$ IU/εβδομάδα και ήταν όλοι σε προχωρημένη χρόνια φάση, με μέσο όρο διάγνωσης 32 μήνες. Η πρωταρχική παράμετρος αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (πλήρης συν μερική ανταπόκριση, 0 έως 35% Ph+ μεταφάσεων στο μυελό των οστών).

Σε αυτή τη μελέτη το 65% των ασθενών πέτυχε μια μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση, η οποία ήταν πλήρης στο 53% (επιβεβαιωμένη στο 43%) των ασθενών (Πίνακας 3). Μία πλήρης αιματολογική ανταπόκριση επετεύχθη στο 95% των ασθενών.

Επιταχυνόμενη φάση: Στη μελέτη εισήχθησαν 235 ενήλικες ασθενείς σε φάση επιταχυνόμενης νόσου. Οι πρώτοι 77 ξεκίνησαν με 400 mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μεγαλύτερη δοσολογία και οι υπόλοιποι 158 ασθενείς ξεκίνησαν με 600 mg.

Η πρωταρχική παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης, αναφερόμενο είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη για λευχαιμία (π.χ. κάθαρση από τους βλάστες από το μυελό και το αίμα αλλά χωρίς πλήρη περιφερική αιματολογική αποκατάσταση, όπως στις πλήρεις ανταποκρίσεις), είτε ως επαναφορά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Επιβεβαιωμένη αιματολογική ανταπόκριση επετεύχθη στο 71,5% των ασθενών (Πίνακας 3). Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι στο 27,7% των ασθενών επετεύχθη μια μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση, η οποία ήταν πλήρης στο 20,4% (επιβεβαιωμένη στο 16%) των ασθενών. Για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκαν 600 mg, οι τρέχουσες εκτιμήσεις για τη διάμεση εξέλιξη-ελεύθερης νόσου-επιβίωση και της συνολικής επιβίωσης ήταν 22,9 και 42,5 μήνες αντίστοιχα.

Μυελοειδής βλαστική κρίση: 260 ασθενείς με μυελοειδή βλαστική κρίση εισήχθησαν. 95 (37%) είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αγωγή της είτε επιταχυνόμενης φάσης ή της βλαστικής κρίσης («προαντιμετωπισθέντες ασθενείς») ενώ 165 (63%) δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία («μη αντιμετωπισθέντες ασθενείς»). Οι πρώτοι 37 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 ή επιστροφή στη χρόνια φάση της ΧΜΛ χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια με αυτά της μελέτης σε επιταχυνόμενη φάση. Σε αυτή τη μελέτη το 31% των ασθενών πέτυχε αιματολογική ανταπόκριση (36% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως 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 προηγουμένως 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 φάση I (n=10). Το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 70% με διάρκεια 2-3 μήνες

Πίνακας 3 Ανταπόκριση σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

| | Μελέτη 0110 δεδομένα 37 μηνών Χρόνια φάση, αποτυχία της FIN (n=532) | Μελέτη 0109 δεδομένα 40,5 μηνών Επιταχυνόμενη φάση (n=235) | Μελέτη 0102 δεδομένα 38 μηνών Μυελοειδής βλαστική κρίση (n=260) |
|---|---|---|---|
| | % των ασθενών (CI _{95%}) | | |
| Αιματολογική ανταπόκριση ¹ Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) | 95% (92.3–96.3) 95% | 71% (65.3–77.2) 42% | 31% (25.2–36.8) 8% |
| Καμία ένδειξη για λευχαιμία (NEL) | Δεν ισχύει | 12% | 5% |
| Μετατροπή σε χρόνια φάση (RTC) | Δεν ισχύει | 17% | 18% |
| Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση ² Πλήρης (Επιβεβαιωμένη ³) [95% CI] Μερική | 65% (61.2–69.5) 53% (43%) [38.6–47.2] 12% | 28% (22.0–33.9) 20% (16%) [11.3–21.0] 7% | 15% (11.2–20.4) 7% (2%) [0.6–4.4] 8% |

¹ Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):

CHR Μελέτη 0110 [αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $< 10 \times 10^9/l$, αιμοπετάλια $< 450 \times 10^9/l$, μυελοκύτταρα + μεταμυελοκύτταρα $< 5\%$ στο αίμα, όχι βλάστες και προμυελοκύτταρα στο αίμα, βασεόφιλα $< 20\%$, όχι εξωμυελική συμμετοχή] και στις μελέτες 0102 και 0109 [αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^9/l$, όχι βλάστες, βλάστες στο μυελό $< 5\%$ και όχι εξωμυελική νόσος]

NEL Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ΑΛΑ $\geq 1 \times 10^9/l$ και αιμοπετάλια $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 και 0109 μόνο)

RTC $< 15\%$ βλάστες σε μυελό και περιφερικό αίμα, $< 30\%$ βλάστες + προμυελοκύτταρα σε μυελό και περιφερικό αίμα, $< 20\%$ βασεόφιλα σε PB, όχι εξωμυελική νόσος άλλη από σπλήνα και ήπαρ (μόνο για 0102 και 0109).

BM = μυελός των οστών, PB = περιφερικό αίμα

² Κυτταρογενετικά κριτήρια ανταπόκρισης:

Μια μέγιστη ανταπόκριση συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις), μερική (1–35%)

³ 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= 5) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης I διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγουμένως BMT και το 73% είχε υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με πολλά φάρμακα. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις ιματινίμπης 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 αδιάγνωστη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα μελέτη φάσης II. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ιματινίμπη 340 mg/m²/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με ιματινίμπη 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 δημιουργία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 65% που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 16% για McyR 81%. Η πλειονότητα των ασθενών στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσο χρόνο ανταπόκρισης, κατά την Kaplan-Meier εκτίμηση, 5,6 μηνών.

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

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) ιματινίμπης έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, η ιματινίμπη χρησιμοποιούμενη 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 ιματινίμπη 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 ιματινίμπη σε σύγκριση με το σκέλος

χημειοθεραπείας μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας ($p=0,02$). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ιματινίμη και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 4) 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 ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολούθησαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης ($p=0,01$) όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ($p=0,02$).

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. Η ιματινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 4) 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 ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) υπερέβησαν σταθερά το 1 έτος και ήταν ανώτερες του ιστορικού ελέγχου (DFS $p < 0,001$, OS $p < 0,0001$) σε δύο μελέτες (AJP01 και AUS01).

Πίνακας 4: Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιματινίμη
Μελέτη ADE10

| | |
|--|---|
| Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης | Από στόματος, DEX 10 mg/m ² ημέρες 1-5. CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3, 4, 5. MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. |
| Επίτευξη ύφεσης | Από στόματος, DEX 10 mg/m ² ημέρες 6-7, 13-16. VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14. IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m ² i.v.(1 h) ημέρα 1. Ara-C 60 mg/m ² i.v., ημέρες 22-25, 29-32. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V | MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), ημέρες 1, 15. Από στόματος, 6-MP 25 mg/m ² ημέρες 1-20. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV | Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-5. VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-5. |

Μελέτη AAU02

| | |
|---|---|
| Θεραπεία εφόδου (<i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ) | Δαουνορουβικίνη 30 mg/m ² i.v., ημέρες 1-3, 15-16. VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22. CP 750 mg/m ² i.v., ημέρες 1, 8. Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m ² , ημέρες 1-7, 15-21. Από στόματος IDA 9 mg/m ² , 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 (<i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ) | Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), ημέρες 1-4. Μιτοξαντρόνη 10 mg/m ² i.v. ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. |

Μελέτη ADE04

| | |
|--|--|
| Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης | Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. |
| Θεραπεία εφόδου I | Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20. Δαουνορουβικίνη 45 mg/m ² i.v., ημέρες 6-7, 13-14. |
| Θεραπεία εφόδου II | CP 1 g/m ² i.v. (1 h), ημέρες 26, 46. Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45. Από στόματος 6-MP 60 mg/m ² , ημέρες 26-46. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης | Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. Βινδεσίνη 3 mg/m ² i.v., ημέρα 1. MTX 1,5 g/m ² i.v. (24), ημέρα 1. Ετοποσίδη 250 mg/m ² i.v. (1 h) ημέρες 4-5. Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5. |

Μελέτη AJP01

| | |
|-------------------------|--|
| Θεραπεία εφόδου | CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), ημέρα 1. Δαουνορουβικίνη 60 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 1,3 mg/m ² i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21. Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m ² /ημέρα. |
| Θεραπεία σταθεροποίησης | Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα: υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), ημέρες 2-3, για 4 κύκλους. |
| Συντήρηση | VCR 1,3 g/m ² i.v., ημέρα 1. Πρεδνιζολόνη 60 mg/m ² από στόματος, ημέρες 1-5. |

Μελέτη AUS01

| | |
|---|---|
| Θεραπεία εισαγωγής - σταθεροποίησης | Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11. Δοξορουβικίνη 50 mg/m ² i.v. (24 h), ημέρα 4. |
| | DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσσοντας με MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m ² 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: κυτοσίνη αραβινοσίδη, CP: κυκλοφωσφαμίδη, DEX: δεξαμεθαζόνη, MTX: μεθοτρεξάτη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, VM26: τενιποσίδη, VCR: βινκριστίνη, IDA: ιδαρουβικίνη, i.v.: ενδοφλέβια

Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ: Όταν η ιματινίμη 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 ή μεγαλύτεροι.

Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με ιματινίμη 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. Μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης II (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας την ιματινίμη σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, Kit ή PDGFR της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με ιματινίμη 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 γονιδιακές αναδιατάξεις PDGFR, ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη.

Ένα μητρώο παρακολούθησης (μελέτη L2401) διεξήχθη για να συλλέξει δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που πάσχουν από μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με PDGFR-β αναδιάταξη και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιματινίμη. Οι 23 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτό το μητρώο έλαβαν ιματινίμη σε μια μέση ημερήσια δόση των 264 mg (εύρος: 100 έως 400 mg) με μέση διάρκεια 7,2 έτη (εύρος από 0,1 έως 12,7 έτη). Λόγω της φύσης αυτού του μητρώου, τα δεδομένα αιματολογικής, κυτταρογενετικής και μοριακής αξιολόγησης ήταν διαθέσιμα για 22, 9 και 17 από τους 23 εγγεγραμμένους ασθενείς, αντίστοιχα. Υποθέτοντας συντηρητικά ότι οι ασθενείς με ελλιπή δεδομένα δεν ανταποκρίθηκαν, η CHR παρατηρήθηκε σε 20/23 (87%) ασθενείς, η CCyR σε 9/23 (39,1%) ασθενείς και η MR σε 11/23 (47,8%) ασθενείς, αντίστοιχα. Όταν το ποσοστό ανταπόκρισης υπολογίζεται από ασθενείς με τουλάχιστον μία έγκυρη αξιολόγηση, το ποσοστό ανταπόκρισης για τη CHR, CCyR και MR ήταν 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) και 11/17 (64,7%), αντίστοιχα.

Επιπρόσθετα, επιπλέον 24 ασθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 αναφορές. 21 ασθενείς έλαβαν ιματινίμη 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 κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, αναθεωρημένο ιστορικό από 6 από τους 11 ασθενείς, κατέδειξε 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 γονιδιακές αναδιατάξεις PDGFR (5 ασθενείς από τη μελέτη B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν ιματινίμη 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 αντιγράφων 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 ιματινίμης σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη έχει γενικά ως αποτέλεσμα τη μη βελτίωση.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με MDS/MPD. Σε 4 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με MDS/MPD σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 3 μηνών έως 4 ετών και τους χορηγήτο ιματινίμη 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, κλινική μελέτη φάσης II (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας την ιματινίμη σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους, σχετιζόμενες με Abl, Kit ή PDGFR της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης. Σ' αυτή τη μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg ιματινίμης ημερησίως.

Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν ιματινίμη σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 από αυτούς τους 117 ασθενείς FIP1L1-PDGFRα αναγνωρίστηκε σύντηξη της κινάσης. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα-θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές.

Όλοι οι 65 ασθενείς FIP1L1-PDGFRα-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης πέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες ευαισθητοποιημένο τη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση, 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς πέτυχαν επίσης πλήρη μοριακή ύφεση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες

(εύρος 13-67 μήνες). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 25 έως 72 έτη. Επιπρόσθετα, βελτιώσεις στη συμπτωματολογία και σε άλλες οργανικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στα όργανα του καρδιακού, νευρικού, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικού/θωρακικού/μεσοθωράκιου, μυοσκελετικού/συνδετικού ιστού/αγγειακού και γαστρεντερικού συστήματος.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με HES/CEL. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν τρεις (3) ασθενείς με HES και CEL σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 2 έως 16 ετών και τους χορηγείτο ιματινίμη 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 II, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιματινίμη 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 βασίστηκε 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 κυμάνθηκαν από 18 μήνες έως 49 έτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιματινίμη αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες μεμονωμένες αναφορές. Οι ενήλικες ασθενείς που αναφέρθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έλαβαν ιματινίμη 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 ιματινίμη.

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 ιματινίμη 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική της ιματινίμης

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

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για τη σύνθεση του καψακίου είναι 98%. Η διακύμανση της AUC της ιματινίμης στο πλάσμα ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείτο με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, το ποσοστό της απορρόφησης της ιματινίμης ήταν ελάχιστα μειωμένο (11% μείωση στη C_{max} και επιμήκυνση

του t_{max} κατά 1,5 ώρα) με μια μικρή μείωση στη AUC (7,4%) συγκρινόμενο με καταστάσεις νηστείας. Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα προηγούμενης επέμβασης στο γαστρεντερικό σύστημα στην απορρόφηση του φαρμάκου.

Κατανομή

Σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της ιματινίμης, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% στο επίπεδο των *in vitro* πειραμάτων, κυρίως με την λευκωματίνη και την άλφα-οξύ-γλυκοπρωτεΐνη, με μικρή σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

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

Η ιματινίμη και ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνονταν για το 65% περίπου της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας ($AUC_{(0-48h)}$). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια αποτελείται από έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το πιο σημαντικό ένζυμο του ανθρώπινου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή της ιματινίμης. Από μια ομάδα πιθανών συγχωρηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαίνη, ακυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC_{50} 50 μ M) και η φλουκοναζόλη (IC_{50} 118 μ M) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού της ιματινίμης που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

Η ιματινίμη εμφανίστηκε *in vitro* ως ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων δεικτών για το CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές K_i στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ήταν 27, 7,5 και 7,9 μ mol/l, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ιματινίμης σε ασθενείς ήταν 2-4 μ mol/l, επομένως είναι πιθανή μια αναστολή του μεταβολισμού του CYP2D6 και/ή του ενδιάμεσου CYP3A4/5 των συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Η ιματινίμη δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-φθοριοουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 ($K_i = 34,7$ μ M). Αυτή η τιμή K_i είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα της ιματινίμης στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχωρήγηση είτε της 5-φθοριοουρακίλης ή πακλιταξέλης και ιματινίμης.

Αποβολή

Βάσει της ανεύρεσης του συστατικού (ων) μετά από μια από του στόματος δόση σεσημασμένου με ^{14}C -ιματινίμη, 81% περίπου της δόσης ανευρέθει εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Η αμετάβλητη ιματινίμη υπολογίστηκε 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 $t_{1/2}$ ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η μία φορά την ημέρα δοσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση, ήταν γραμμική και δοσοαναλογική στο φάσμα δόσεων από 25-1.000 mg ιματινίμης μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική της ιματινίμης σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5-2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολογία ήταν μία φορά την ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με GIST

Σε ασθενείς με GIST η έκθεση σε σταθερή κατάσταση ήταν 1,5 φορές υψηλότερη απ' αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ, για την ίδια δοσολογία (400 mg ημερησίως). Με βάσει τις προκαταρκτικές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε πληθυσμό ασθενών με GIST, τρεις μεταβλητές (λευκωματίνη, λευκοκύτταρα και χολερυθρίνη) ανευρέθησαν να έχουν στατιστικά σημαντική

συσχέτιση με τη φαρμακοκινητική της ιματινίμπης. Οι μειωμένες τιμές της λευκωματίνης προκάλεσαν μειωμένη κάθαρση (CL/f) και τα υψηλότερα επίπεδα των λευκοκυττάρων οδήγησαν σε μείωση του κλάσματος CL/f. Εντούτοις αυτές οι συσχετίσεις δεν είναι επαρκώς καταφανείς για να δικαιολογήσουν ρύθμιση της δόσης. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών, η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων μπορεί πιθανόν να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια και μειωμένο μεταβολισμό.

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 της ιματινίμπης είναι τέτοια ώστε για έναν ασθενή που ζυγίζει 50 kg, η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 l/h, ενώ για έναν ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 l/h. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν τη ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους. Το γένος δεν επηρεάζει την κινητική της ιματινίμπης.

Φαρμακοκινητική στα παιδιά

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς η ιματινίμπη απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 360 mg/m²/ημέρα στα παιδιά 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 άθροιση κατά 1,7 φορές του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στο συμμετέχοντα πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που αντιμετωπίζονται με ιματινίμπη), η κάθαρση της ιματινίμπης αυξάνεται με την αύξηση της επιφάνειας σώματος (BSA). Μετά τη διόρθωση της επίδρασης του BSA, άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, βάρος σώματος και δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση σε ιματινίμπη. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στην ιματινίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν 260 mg/m² μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 400 mg μια φορά ημερησίως) ή 340 mg/m² μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 600 mg μια φορά ημερησίως) ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων ασθενών που λάμβαναν 400 mg ή 600 mg μια φορά ημερησίως.

Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια

Η ιματινίμπη και οι μεταβολίτες της δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ' ό,τι 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 η ιματινίμπη δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης (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 στην ιματινίμπη 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).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας της ιματινίμπης εκτιμήθηκαν σε ποντίκια, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια. Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλής δοσολογίας αποκάλυψαν ήπιες έως μέτριες αιματολογικές αλλαγές σε ποντίκια, σκύλους και πιθήκους, συνοδευόμενες από αλλαγές στο μυελό των οστών στα ποντίκια και τους σκύλους.

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

Σε πιθήκους αντιμετωπισθέντες επί 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα, με εστιακή μεταλλοποίηση και διάταση των νεφρικών σωληναρίων και σωληναριακή νέφρωση. Σε πολλά απ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη. Στα ποντίκια, σε δόσεις > 6 mg/kg σε μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπερπλασία του μεταβατικού επιθηλίου των νεφρικών θηλών και της ουροδόχου κύστεως, χωρίς διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων στον ορό ή τα ούρα. Παρουσιάστηκε αυξημένο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων σε χρόνια θεραπεία με ιματινίμη.

Σε μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν καθορίστηκε NOAEL (όριο δόσης χωρίς παρατηρηθήσες ανεπιθύμητες ενέργειες) στην κατώτερη δόση των 15 mg/kg, περίπου το 1/3 της μέγιστης δόσης των 800 mg για τον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώματος. Η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα επιδείνωση των φυσιολογικών κατεσταλμένων λοιμώξεων από ελονοσία σε αυτά τα ζώα.

Η ιματινίμη δεν θεωρήθηκε γονοτοξική όταν δοκιμάστηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριολογικών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για την ιματινίμη σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωθήκη κινεζικού hamster) για διάσπαση των γονιδίων (διάσπαση των χρωμοσωμάτων) παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Δύο ενδιάμεσα της διαδικασίας παραγωγής, τα οποία ευρίσκονται επίσης παρόντα στο τελικό προϊόν, είναι θετικά για μεταλλαξιγένεση στη δοκιμασία Ames. Ένα εξ' αυτών των δύο ενδιάμεσων ήταν επίσης θετικά στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικά ποντίκια που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρισμα, το βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μειώθηκαν στη δόση των 60 mg/kg, δόση περίπου ανάλογης με εκείνη των 800 mg ημερησίως, βάσει της επιφάνειας σώματος. 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 τα θηλυκά ποντίκια έλαβαν αγωγή 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρισμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, τα θηλυκά ποντίκια 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 στα ποντίκια, με από του στόματος δόση, παρατηρήθηκαν ερυθρές εκκρίσεις από τον κόλπο της μητέρας, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα 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 πέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F₁ δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επαναρροφήσεων 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).

Η ιματινίμη ήταν τερατογόνος στα ποντίκια, χορηγούμενη 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 εξωεγκεφαλο ή εγκεφαλοκήλη, από 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 διαχωρισμός της ακροποσθίας σε έκθεση περίπου 0,3 έως 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την 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 ιματινίμης 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 παθολογοανατομική εξέταση των απογόνων κατέδειξε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους ευθανασίας, τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένου της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένος της ακροποσθίας και κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυροειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

Το θήλωμα/καρκίνωμα του αδένου 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 παραθυροειδών 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 συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με τον άνθρωπο δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

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

Η δραστική ουσία ιματινίμη παρουσιάζει ένα περιβαλλοντικό κίνδυνο στους οργανισμούς όπου δημιουργεί ίζημα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Imatinib Vocate 100 mg σκληρά καψάκια.

Περιεχόμενο καψακίου:

Lactose monohydrate

Crospovidone

Microcrystalline cellulose

Talc

Silica anhydrous

Magnesium stearate

Κέλυφος καψακίου:

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PE/PVDC//Aluminium blisters.

Για το Imatinib Vocate 100 mg: Κουτί που περιέχει 60 ή 120 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα και ο δυνητικός κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο είναι άγνωστος, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χειρίζονται με προσοχή το περιεχόμενο και να αποφεύγουν την επαφή δέρματος - ματιών ή την εισπνοή (βλ. παράγραφο 4.6). Τα χέρια πρέπει να πλένονται αμέσως μετά το χειρισμό ανοικτών καψουλών.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vocate Φαρμακευτική ΑΕ

Γούναρη 150

16674 Γλυφάδα

Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.