**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib DEMO, 100 mg σκληρό καψάκιο

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει 12,518 mg μονοϋδρική λακτόζη.

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

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Σκληρό καψάκιο.

Πορτοκαλί χρώματος σώμα και κάλυμμα, καψάκια μεγέθους ‘’3’’.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

To imatinib ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

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

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

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

**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.

Για δόσεις άλλες από 400 mg (βλέπε παρακάτω δοσολογικές συστάσεις) καψάκια των 100 mg είναι διαθέσιμα.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από του στόματος, με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερού για να ελαχιστοποιείται 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 περιεχόμενό τους μπορεί να διαλύεται σε ένα ποτήρι είτε μεταλλικού νερού ή χυμού μήλου. Το εναιώρημα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του.

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

Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

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

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

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

Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m2). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m2 την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφάπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε δύο χορηγήσεις, μία το πρωί και μία το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αύξηση της δόσης από 340 mg/m2 ημερησίως σε 570 mg/m2 ημερησίως (χωρίς να γίνεται υπέρβαση της συνολικής δόσης των 800 mg) μπορεί να εξεταστεί 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 αύξησης εμφάνισης ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις.

Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ σε ενήλικες ασθενείς

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

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

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

Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ σε παιδιά

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m2). Σε παιδιά με Ph+ ΟΛΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m2 την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 600 mg).

Δοσολογία για MDS/MPD

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

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

Δοσολογία για HES/CEL

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

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

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

Δοσολογία για DFSP

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

Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

*Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

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

Εάν παρουσιαστούν 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 θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε μικρότερα από 1,5 φορά του ανωτέρου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε μικρότερα από 2,5 φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με imatinib μπορεί τότε να συνεχιστεί σε μειωμένη ημερήσια δόση. Στους ενήλικες η δόση πρέπει να μειωθεί από 400 mg σε 300 mg ή από 600 mg σε 400 mg ή από 800 mg σε 600 mg. Στα παιδιά η δόση πρέπει να μειωθεί από 340 mg/m2 /ημέρα σε 260 mg/m2/ημέρα.

*Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg) | ANC < 1.0 x 109/l  και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l | 1. Διακοπή imatinib μέχρι ANC ≥ 1.5 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/l.  2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στην προηγούμενη δόση (δλδ. πριν από σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). |
| MDS/MPD (δόση έναρξης 400 mg)  HES/CEL  (σε δόση 400 mg) | ANC < 1.0 x 109/l  και /ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l | 1. Διακοπή imatinib μέχρι ANC ≥ 1.5 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/l.  2. Επανάληψη της αγωγής με imatinib στην προηγούμενη δόση (δλδ. πριν από σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).  3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1.0 x 109/l και /ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 300 mg. |
| Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (σε δόση 340 mg/m2) | ANC < 1.0 x 109/l  και/ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l | 1. Διακοπή imatinib μέχρι ANC GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)1.5 x 109/l και αιμοπετάλια GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)75 x 109/l.  2. Επανάληψη της αγωγής με imatinib στην προηγούμενη δόση (δλδ. πριν από σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).  3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1.0 x 109/l και /ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 260 mg/m2. |
| Βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg) | aANC < 0.5 x 109/l  και /ή αιμοπετάλια < 10 x 109/l | 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευχαιμία (παρακέντηση μυελού ή βιοψία).  2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 400 mg.  3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 300 mg.  4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μην σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/l, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg. |
| Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m2) | aANC < 0.5 x 109/l  και /ή αιμοπετάλια < 10 x 109/l | 1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευχαιμία (παρακέντηση μυελού ή βιοψία).  2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 260 mg/m2.  3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m2.  4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μην σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/l, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg /m2. |
| DFSP  (σε δόση 800 mg) | ANC < 1.0 x 109/l  και /ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l | 1. Διακοπή imatinib μέχρι ANC ≥ 1.5 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 109/l.  2. Επανάληψη της αγωγής με το imatinib στα 600 mg.  3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1.0 x 109/l και /ή αιμοπετάλια < 50 x 109/l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 400 mg. |
| ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων | | |
| a που εμφανίζονται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας | | |

Ειδικοί πληθυσμοί

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

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

**Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:**

|  |  |
| --- | --- |
| Ηπατική δυσλειτουργία | Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας |
| Ήπια | Ολική χολερυθρίνη: =1.5 ULN  AST : > ULN( μπορεί να είναι φυσιολογική ή < ULN εάν η ολική χολερυθρίνη είναι > ULN) |
| Μέτρια | Ολική χολερυθρίνη : >1.5-3.0 ULN  AST: οποιαδήποτε τιμή |
| Σοβαρή | Ολική χολερυθρίνη : > 3-10 ULN  AST: οποιαδήποτε τιμή |

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

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

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*: Η φαρμακοκινητική του imatinib δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα 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 ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση στα ηλικιωμένα άτομα.

* 1. **Αντενδείξεις**

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

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

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

Υποθυρεοειδισμός

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

Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός του imatinib είναι κυρίως ηπατικός και μόνο το 13% της απέκκρισης γίνεται μέσω των νεφρών. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι 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 το imatinib. Όταν το imatinib συνδυάζεται με σχήματα χημειοθεραπείας υψηλής δόσης έχει διαπιστωθεί μια αύξηση στις σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά σε περιπτώσεις που το imatinib συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

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

Ασθενείς με καρδιακή νόσο

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο ή 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 imatinib. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή του imatinib. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί συχνά με το imatinib, μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πληθυσμό με HES/CEL πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οι μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα 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 του imatinib. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό, η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μια έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με το imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γαστρεντερικές αιμορραγίες

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

Σύνδρομο λύσης όγκου

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

Εργαστηριακές δοκιμασίες

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

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

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να είναι υψηλότερη από αυτή των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου, στο πλάσμα, επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με 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 imatinib μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Είναι σημαντικό η νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη θεραπεία με imatinib, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) όπως διουρητικά, αναστολείς ACE, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Λακτόζη

Το Ιmatinib DEMO περιέχει λακτόζη.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

* 1. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* 1. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

**4.7 Επιδράσεις 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 imatinib. Για αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή κατά τον χειρισμό μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη 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 συγχορήγηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις, με δύο εξαιρέσεις. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με ΧΜΛ από ότι σε ασθενείς με GIST, το οποίο πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, 7 (5%) ασθενείς παρουσίασαν CTC βαθμού 3/4 γαστρεντερικές αιμορραγίες (3 ασθενείς), αιμορραγίες εντός του όγκου (3 ασθενείς) ή και τις δύο (1 ασθενής). Η εντόπιση των όγκων στο γαστρεντερικό μπορεί να είναι η πηγή των αιμορραγιών του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και οι αιμορραγίες εντός του όγκου μπορεί να είναι σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (≥10%)σχετιζόμενες με το 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. Παρόλα αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπιστούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση του imatinib.

Όταν το imatinib συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχολερυθριναιμίας. Λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παιδιά είναι συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ. Τα δεδομένα ασφαλείας για παιδιά με Ph+ ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένα παρόλα αυτά δεν έχουν εξακριβωθεί νέες ανησυχίες για την ασφάλεια.

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 οι αντιδράσεις συνήθως μπορεί να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή του imatinib και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιοι ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής 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 την κατηγορία του οργανικού συστήματος και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους παρατίθενται στον Πίνακα 1 και βασίζονται στις κυριότερες μελέτες καταγραφής.

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες**

|  |  |
| --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | |
| *Όχι συχνές:* | Έρπης ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία1, ιγμορίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, σηψαιμία |
| *Σπάνιες:* | Μυκητίαση |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)** | |
| *Σπάνιες:* | Σύνδρομο λύσης όγκου |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | |
| *Πολύ συχνές:* | Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία |
| *Συχνές:* | Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| *Όχι συχνές:* | Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια |
| *Σπάνιες:* | Αιμολυτική αναιμία |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | |
| *Συχνές:* | Ανορεξία |
| *Όχι συχνές:* | Υποκαλιαιμία, αυξημένη όρεξη, υποφωσφαταιμία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, υπονατριαιμία |
| *Σπάνιες:* | Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | |
| *Συχνές:* | Αϋπνία |
| *Όχι συχνές:* | Κατάθλιψη, μειωμένη λίμπιντο, άγχος |
| *Σπάνιες:* | Κατάσταση σύγχυσης |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| *Πολύ συχνές:* | Πονοκέφαλος2 |
| *Συχνές:* | Ζάλη, παραισθησία, διαταραχές της γεύσης, υπαισθησία |
| *Όχι συχνές:* | Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, διαταραχή μνήμης, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία |
| *Σπάνιες:* | Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμούς, οπτική νευρίτιδα |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | |
| *Συχνές:* | Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση |
| *Όχι συχνές:* | Ερεθισμός των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, οίδημα κόγχου, αιμορραγία του σκληρού χιτώνα, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας |
| *Σπάνιες:* | Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** | |
| *Όχι συχνές:* | Ίλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής |
| **Καρδιακές διαταραχές** | |
| *Όχι συχνές:* | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια3, πνευμονικό οίδημα |
| *Σπάνιες:* | Αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή |
| **Αγγειακές διαταραχές 4** | |
| *Συχνές:* | Εξάψεις, αιμορραγία |
| *Όχι συχνές:* | Υπέρταση, αιμάτωμα, αιμάτωμα υποσκληρίδιο, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | |
| *Συχνές:* | Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας |
| *Όχι συχνές:* | Υπεζωκοτική συλλογή 5, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα |
| *Σπάνιες:* | Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | |
| *Πολύ συχνές:* | Ναυτία, διάρροια, εμετός, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος 6 |
| *Συχνές:* | Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα |
| *Όχι συχνές:* | Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού 7, ερυγές, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα |
| *Σπάνιες:* | Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου |
| **Διαταραχές του ήπατος** | |
| *Συχνές:* | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα |
| *Όχι συχνές:* | Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος |
| *Σπάνιες:* | Ηπατική ανεπάρκεια 8, ηπατική νέκρωση |
| **Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού** | |
| *Πολύ συχνές:* | Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα / έκζεμα / εξάνθημα |
| *Συχνές:* | Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυχτερινές εφιδρώσεις, αντίδραση φωτοευαισθησίας |
| *Όχι συχνές:* | Εξάνθημα φλυκταινώδες, μώλωπες, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, δερματικός υποχρωματισμός, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, φυσαλιδώδες εξάνθημα |
| *Σπάνιες:* | Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια (σύνδρομο Sweet), αποχρωματισμός νυχιών, αγγειονευρωτικό οίδημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | |
| *Πολύ συχνές:* | Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας, αρθραλγίας και πόνου στα οστά 9 |
| *Συχνές:* | Οίδημα αρθρώσεων |
| *Όχι συχνές:* | Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων |
| *Σπάνιες:* | Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομυόλυση / μυοπάθεια |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** | |
| *Όχι συχνές:* | Νεφρικός πόνος, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνουρία |
| *Μη γνωστές:* | Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | |
| *Όχι συχνές:* | Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, εμμηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, πόνος στη θηλή, διόγκωση των μαστών, οίδημα οσχέου |
| *Σπάνιες:* | Αιμορραγικό ωχρό σωμάτιο / αιμορραγική κύστη ωοθήκης |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | |
| *Πολύ συχνές:* | Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση |
| *Συχνές:* | Αδυναμία, πυρεξία, ανα σάρκα οίδημα, κρυάδες, ρίγη |
| *Όχι συχνές:* | Πόνος στο στήθος, αίσθημα κακουχίας |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | |
| *Πολύ συχνές:* | Αύξηση του βάρους |
| *Συχνές*: | Μείωση του βάρους |
| *Όχι συχνες*: | Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος |
| *Σπάνιες:* | Αμυλάση αίματος αυξημένη |

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 επίπεδο ασθενούς-έτους, τα καρδιακά συμβάντα περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή από 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).

1. 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) από 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.

1. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.
2. Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ από ό,τι σε ασθενείς με GIST.

Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις έφουν αναφερθεί κυρίως κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του imatinib 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 αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατός ο αξιόπιστος υπολογισμός της συχνότητάς τους ή η απόδειξη αιτιολογικής σχέσης με την έκθεση στο imatinib.

**Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από αναφορές μετά την κυκλοφορία**

|  |  |
| --- | --- |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)** | |
| *Μη γνωστές:* | Αιμορραγία όγκου / νέκρωση όγκου |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | |
| *Μη γνωστές:* | Αναφυλακτικό σοκ |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| *Μη γνωστές:* | Εγκεφαλικό οίδημα |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές:* | Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος |
| **Καρδιακές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές:* | Περικαρδίτιδα, καρδιακός επιπωματισμός |
| **Αγγειακές διαταραχές** | |
| *Μη γνωστές:* | Θρόμβωση / εμβολή |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | |
| *Μη γνωστές:* | Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια1, διάμεση πνευμονοπάθεια |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | |
| *Μη γνωστές:* | Ειλεός / εντερική απόφραξη, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, εκκολπωματίτιδα |
| **Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού** | |
| *Μη γνωστές:* | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας\* |
| *Μη γνωστές:* | Λειχηνοειδής υπερκεράτωση, ομαλός λειχήνας |
| *Μη γνωστές:* | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση |
| *Μη γνωστές:* | Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | |
| *Μη γνωστές:* | Ανάγγεια νέκρωση / νέκρωση ισχίου |
| *Μη γνωστές:* | Καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά |

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

Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

*Αιματολογικές διαταραχές*

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

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα, και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των 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 Β2222), παρατηρήθηκαν στο 6,8% αυξήσεις ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4 και στο 4,8% αυξήσεις AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4. Η αύξηση της χολερυθρίνης ήταν κάτω του 3%.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολεστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Κάποιοι από αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση ακεταμινοφαίνης /παρακεταμόλης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 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 imatinib, 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 εώς 10 ημέρες): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μϋικοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, μειωμένη όρεξη.

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

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

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Ένα αγόρι 3 ετών, το οποίο εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλο ένα αγόρι 3 ετών το οποίο 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: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς των πρωτεΐνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XΕ01

Μηχανισμός δράσης

Το imatinib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτείνης κινάση της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει την δράση της Bcr-Abl κινάση της τυροσίνης (ΤΚ), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων ΤΚ:Kit, τον υποδοχέα για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) που κωδικοποιείται από το c-kit πρώτο-ογκογονίδιο, τους υποδοχείς της περιοχής της δισκοιδίνης (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). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινασών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib 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 φρέσκα λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

*In vivo* η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα σαν μονοθεραπεία σε μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούν κύτταρα όγκων θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση.

Το imatinib είναι ένας επίσης αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGF-R και για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) για c-kit και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF και SCF 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. Το imatinib αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

Κλινικές Μελέτες σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

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

Μία μεγάλη, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενης, φάσης ΙΙ μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε βλαστική κρίση. Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης Ι και σε μια μελέτη φάσης ΙΙ.

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

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

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

**Πίνακας 3 Ανταπόκριση σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Μελέτη 0102  δεδομένα 38 μηνών  Μυελοειδής βλαστική  κρίση  (n=260) | |
|  | % των ασθενών (CI95%) | |
| Αιματολογική ανταπόκριση1  Πλήρης αιματολογική  ανταπόκριση (CHR)  Καμία ένδειξη για λευχαιμία  (NEL)  Μετατροπή σε χρόνια φάση (RTC) | | 31% (25,2–36,8)  8%  5%  18% |
| Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση2  Πλήρης  (Επιβεβαιωμένη3) [95% CI]  Μερική | | 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: ΑΝC > 1,5 x 109/l, αιμοπετάλια >100 x 109/l, όχι βλάστες στο  αίμα, βλάστες στο μυελό < 5% και όχι εξωμυελική νόσος  NEL: Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ΑNC ≥ 1 x 109/l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 109/l  RTC < 15% βλάστες σε μυελό και περιφερικό αίμα, < 30% βλάστες+προμυελοκύτταρα σε  μυελό και περιφερικό αίμα, < 20% βασεόφιλα σε PB, όχι εξωμυελική νόσος άλλη από σπλήνα  και ήπαρ  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=15) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης Ι διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός ασθενών που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγούμενα BMT και το 73% είχε λάβει χημειοθεραπεία με πολλά φάρμακα. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις imatinib των 260 mg/m2/ημέρα (n=5), 340 mg/m2/ημέρα (n=9), 440 mg/m2/ημέρα (n=7) και 570 mg/m2/ημέρα (n=5). Από τους 9 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και τα διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, 4 (44%) και 3 (33%) επέτυχαν πλήρη και μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση, αντίστοιχα για ποσοστό MCyR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και άνευ αγωγής ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθησαν σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού σκέλους φάσης ΙΙ μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m2/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με imatinib επάγει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη 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%. H πλειονότητα των ασθενών στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσo χρόνο στην ανταπόκριση κατά την Kaplan-Meier εκτίμηση 5,6 μήνες.

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

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

*Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ*: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) του imatinib έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, το imatinib χρησιμοποιούμενο ως μονοθεραπεία οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (96,3% έναντι 50%, p=0,0001). Όταν χορηγήθηκε θεραπεία διάσωσης με imatinib σε ασθενείς που δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχαν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, 9 (81,8%) από τους 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση. Το συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των bcr-abl μεταγραφών στους ασθενείς που έλαβαν imatinib, σε σύγκριση με το χημειοθεραπευτικό σκέλος μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας (p=0,02). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν imatinib 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 εξακολουθούσαν 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. Το imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 4) οδήγησε σε ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης κατά 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και σε ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης κατά 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) σταθερά υπερέβησαν 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 imatinib**

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*: Στη μελέτη Ι2301, ένας συνολικός αριθμός 93 παιδιατρικών, εφήβων και νεαρών ενήλικων ασθενών (από 1 έως 22 ετών) με Ph+ ΟΛΛ έλαβε μέρος σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διαδοχικών ομάδων, μη τυχαιοποιημένη φάσης III δοκιμή, και έλαβαν θεραπεία με Glivec 340 mg/m2/ημέρα σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εφόδου. Το Glivec λαμβανόταν περιοδικά στις ομάδες 1-5, με αυξάνουσα διάρκεια και νωρίτερη έναρξη του Glivec από ομάδα σε ομάδα. Η ομάδα 1 λάμβανε τη χαμηλότερη σε ένταση και η ομάδα 5 την υψηλότερη σε ένταση αγωγή με Glivec (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία Glivec κατά τις πρώτες αγωγές χημειοθεραπείας). Η συνεχής ημερήσια έκθεση στο Glivec νωρίς κατά τον κύκλο αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους ασθενείς της ομάδας 5 (n=50) βελτίωσε την 4-ετών επιβίωση ελεύθερη συμβάντων (EFS) σε σύγκριση με το ιστορικό ελέγχου (n=120), που λάμβαναν τη συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς Glivec (69,6% έναντι 31,6% αντίστοιχα). Η εκτιμημένη 4-ετών OS στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με 44,8% στο ιστορικό ελέγχου. Είκοσι από τους πενήντα (40%) ασθενείς της ομάδας 5 έλαβαν μόσχευμα αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

**Πίνακας 5 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib κατά τη μελέτη Ι2301**

|  |  |
| --- | --- |
| Σταθεροποίηση ομάδα 1  (3 εβδομάδες) | VP-16 (100 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  Ιφωσφαμίδη (1.8 g/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  MESNA (360 mg/m2/δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ  IT μεθοτρεξάτη (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1ΜΟΝΟ  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15 |
| Σταθεροποίηση ομάδα 2  (3 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 για 24 ώρες, IV): ημέρα 1  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1  ARA-C (3 g/m2/δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ |
| Επανέφοδος ομάδα 1  (3 εβδομάδες) | VCR (1.5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15  DAUN (45 mg/m2/ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2  CPM (250 mg/m2/δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4  PEG-ASP (2500 IUnits/m2, IM): ημέρα 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21 |
| Εντατικοποίηση ομάδα 1  (9 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22  VP-16 (100 mg/m2/ημέρα IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IUnits/m2, IM): ημέρα 44 |
| Επανέφοδος ομάδα 2  (3 εβδομάδες) | VCR (1.5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 8 και 15  DAUN (45 mg/m2/ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2  CPM (250 mg/m2/δόση q12h x 4 δόσεις, iv): ημέρες 3 και 4  PEG-ASP (2500 IUnits/m2, IM): ημέρα 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21 |
| Εντατικοποίηση ομάδα 2  (9 εβδομάδες) | Μεθοτρεξάτη (5 g/m2 για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22  VP-16 (100 mg/m2/ημέρα IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IUnits/m2, IM): ημέρα 44 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8-εβδομάδων)  Κύκλοι 1–4 | MTX (5 g/m2 για 24 ώρες, IV): ημέρες 1  Λευκοβορίνη (75 mg/m2 κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m2 IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3  Τριπλή ΙΤ θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1, 29  VCR (1.5 mg/m2, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 8-28  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m2, IV): ημέρες 29-33  CPM (300 mg/m2, IV): ημέρες 29-33  MESNA IV ημέρες 29-33  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 34-43 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8-εβδομάδων)  Κύκλοι 5 | Κρανιακή ακτινοβόληση (Βlock 5 μόνο)  12 Gy σε 8 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS1 και CNS2  18 Gy σε 10 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS3  VCR (1.5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Παρακράτηση 6-MP κατά τις ημέρες 6-10 της κρανιακής ακτιβόλησης που ξεκινά την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP κατά την 1η ημέρα μετά την ολοκλήρωση της κρανιακής ακτινοβόλησης).  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Συντήρηση  (κύκλοι 8-εβδομάδων)  Κύκλοι 6-12 | VCR (1.5 mg/m2/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/ημέρα, PO): ημέρες 1-56  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m2/εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

G-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων, VP-16 = ετοποσίδη, MTX = μεθοτρεξάτη, IV = ενδοφλέβια, SC = υποδόρια, ΙΤ = ενδοραχιαία, ΡΟ = από στόματος, ΙΜ = ενδομυϊκά, ARA-C = κυταραβίνη, CPM = κυκλοφωσφαμίδη, VCR = βινκριστίνη, DEX = δεξαμεθαζόνη, DAUN = δαουνορουμπικίνη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, E. Coli L-ASP = L-ασπαραγινάση, PEG-ASP = PEG-ασπαραγινάση, MESNA = 2-μερκαπτοαιθανο σουλφονικό νάτριο, iii = ή μέχρι το επίπεδο ΜΤΧ να είναι < 0,1 μΜ, q6h = κάθε 6 ώρες, Gy = Gray

Η μελέτη ΑΙΤ07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, φάσης ΙΙ/ΙΙΙ μελέτη στην οποία συμμετείχαν 128 ασθενείς (1 έως < 18 ετών) που έλαβαν imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας από αυτή την μελέτη φαίνεται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του imatinib στους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ.

*Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ*: Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 από τους 411 ασθενείς αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση, σε ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης 30% (9% πλήρης) και σε 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 imatinib σε αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης ΙΙ κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, Κit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με imatinib 400 mg ημερησίως. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και ένας ασθενής παρουσίασε μερική αιματολογική ανταπόκριση (PHR). Τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με ανιχνεύσιμες PDGFR γονιδιακές αναδιάταξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη. Επιπρόσθετα επιπλέον 24 αθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 αναφορές. 21 ασθενείς έλαβαν imatinib 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναθεωρημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς απεκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη Β2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για διάμεσο χρονικό διάστημα 47 μηνών (εύρος 24 ημέρες - 60 μήνες). Σε 6 από αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση υπερβαίνει τώρα τα 4 έτη. Έντεκα ασθενείς ανέπτυξαν ταχεία CHR, δέκα είχαν πλήρη επίλυση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και μια μείωση ή εξάλειψη των 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 του imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει αποτέλεσμα τη μη βελτίωση τους.

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

Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης ΙΙ κλινική μελέτη (μελέτη Β2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, Κit ή PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Σε αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 από αυτούς τους 117 ασθενείς αναγνωρίστηκε FIP1L1-PDGFRα σύντηξη της κινάσης. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθηκαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFRα -θετικοί στη σύντηξη της κινάσης ασθενείς επέτυχαν 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 επέτυχαν 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 καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό οργανικά συστήματα.

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

Κλινικές μελέτες σε DFSP

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

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με DFSP. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με DFSP και PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από νεογέννητα έως 14 ετών και τους χορηγήθηκε imatinib 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 του imatinib

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Το imatinib και ο Ν-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνονται για περίπου 65% 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 ανθρωπίνου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαίνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξυουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC50 50 μΜ) και η φλουκοναζόλη (IC50 118 μΜ) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

Το imatinib εμφανίσθηκε *in vitro* να είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων δεικτών για το CYP2C9, CYPC19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές Κi στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ήταν 27, 7,5 και 7,9 μmol/l, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα σε ασθενείς ήταν 2–4 μmol/l, επομένως μια αναστολή του μεταβολισμού του CYP2D6 και/ή του ενδιάμεσου- CYP3A4/5 των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή. Το imatinib δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-φθοριοουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 (Ki=34,7 μM). Αυτή η τιμή Ki είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα του imatinib στο πλάσμα στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε της 5-φθοριοουρακίλης είτε της πακλιταξέλης και imatinib.

Αποβολή

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

Φαρμακοκινητική στο πλάσμα

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο t1/2 ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η 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 imatinib μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική του imatinib σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολόγηση ήταν μία φορά την ημέρα.

Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας> 65 ετών). Αυτή η αλλαγή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στη κάθαρση του imatinib είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg, η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 l/h, ενώ για ένα 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 τη κινητική του imatinib.

Φαρμακοκινητική στα παιδιά

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς το imatinib απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης Ι όσο και σε μελέτες φάσης ΙΙ. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 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 μία φορά την ημέρα.

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στο συμμετέχοντα πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, Ph+ ΟΛΛ, ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που αντιμετωπίζονται με imatinib) η κάθαρση του imatinib 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 στο imatinib. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στο imatinib 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

Το imatinib και οι μεταβολίτες του 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 από ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας του imatinib 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 λευκωματίνης 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 που αντιμετωπίσθηκαν επί 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα, με εστιακή μεταλλοποίηση και διάταση των νεφρικών σωληναρίων και σωληναριακή νέφρωση. Σε πολλά από αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη. Στα ποντίκια, σε δόσεις ≥ 6 mg/kg σε μελέτη διαρκείας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπερπλασία του μεταβατικού επιθηλίου των νεφρικών θηλών και της ουροδόχου κύστεως, χωρίς διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων στον ορό ή τα ούρα. Παρουσιάστηκε αυξημένο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων σε χρόνια θεραπεία με το imatinib.

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

Το imatinib δεν θεωρήθηκε γονοτοξικό, όταν δοκιμάστηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριακών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικιών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για το imatinib σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη 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 μεταλλαξιογένεση στη δοκιμασία Ames. Ένα εξ αυτών των δύο ενδιαμέσων ήταν επίσης θετικά στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικιών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικά ποντίκια που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρωμα, 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 ζευγάρωμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρωμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, 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 επέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F1 δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επαναρροφήσεων και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων. Το όριο δόσης χωρίς να παρατηρηθεί αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F1 ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib ήταν τερατογόνο στα ποντίκια, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, σε δόσεις ≥ 100 mg/kg, περίπου ανάλογης της μεγίστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάση της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκέφαλο 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 έκθεσης 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 του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρσενικών στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλυκών σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα. Η παθολογοανατομική εξέταση των θανόντων αποκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους προς θυσία τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θηλυκά και το θήλωμα του αδένα της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένας της ακροποσθίας και κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυρεοειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

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

Ο μηχανισμός από τη μελέτη της 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.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πλήρωση καψακίου

Κροσποβιδόνη (τύπου Α)

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (Ε 172)

Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (Ε 172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες που αποτελούνται από PA-Aluminum/ PVC//Alu.

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ΑΒΕΕ

Βιομηχανία Φαρμάκων

21ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ. 2108161802, Fax. 2108161587

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
3. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**