

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib/Mylan 400mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400mg imatinib (ως imatinib mesilate).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρο κίτρινο έως καφέ-πορτοκαλί, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 21.6mm μήκους και 10.6mm πλάτους ($\pm 5\%$), με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και την ένδειξη '400' στην άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imatinib/Mylan ενδείκνυται για τη θεραπεία:

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

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

Το imatinib ενδείκνυται για:

- την θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο ερπημένο δερματοϊνοσάρκωμα (dermatofibrosarcoma protuberans- DFSP) και ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP, που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείρηση.

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 ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό DFSP. Η εμπειρία, από τη χρήση του imatinib σε ασθενείς με MDS/MPD που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του

PDGFR, είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Με εξαίρεση τη νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση της, 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 ιατρό έμπειρο στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήθη σαρκώματα, ανάλογα με την περίπτωση.

Για δόσεις άλλες από τα 400 mg και 800 mg (βλ. συνιστώμενη δοσολογία παρακάτω), υπάρχει διαθέσιμο διαιρούμενο δισκίο των 100mg.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από το στόμα, με ένα 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 που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία, μπορούν να διαλυθούν σ' ένα ποτήρι νερό (μη ανθρακούχο) είτε σε χυμό μήλου. Ο απαιτούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να διαλυθεί στην κατάλληλη ποσότητα υγρού (περίπου 50 ml για δισκίο των 100 mg, και 200 ml για δισκίο των 400 mg) και να αναδευτεί με ένα κουτάλι. Το εναιώρημα θα πρέπει να χορηγηθεί άμεσα, μετά την πλήρη διάλυση του(των) δισκίου(ων).

Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικους ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικους ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Η χρόνια φάση ΧΜΛ ορίζεται όταν πληρούνται όλα τα ακόλουθα κριτήρια: βλάστες <15% στο αίμα και στο μυελό των οστών, βασεόφιλα περιφερικού αίματος <20%, αιμοπετάλια $>100 \times 10^9/l$.

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικους ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση. Η επιταχυνόμενη φάση ορίζεται από την παρουσία οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: βλάστες $\geq 15\%$ αλλά <30% στο αίμα ή στο μυελό των οστών, βλάστες και προμυελοκύτταρα $\geq 30\%$ στο αίμα ή στο μυελό των οστών (που παρέχουν <30% βλάστες), βασεόφιλα περιφερικού αίματος $\geq 20\%$, αιμοπετάλια $<100 \times 10^9/l$ άσχετα με τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση του Imatinib/Mylan είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς σε βλαστική κρίση. Ως βλαστική κρίση ορίζεται η παρουσία βλαστών $\geq 30\%$ στο αίμα ή στο μυελό των οστών ή η παρουσία άλλης εξωμυελικής νόσου, εκτός από την ηπατοσπληνομεγαλία.

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

Η δόση μπορεί να αυξηθεί, από 400mg σε 600 mg ή σε 800mg σε ασθενείς με χρόνια φάση της νόσου ή από 600mg σε 800 mg το μέγιστο (400 mg χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως) σε ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση της νόσου ή με βλαστική κρίση, που δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο και σοβαρή μη σχετιζόμενη με λευχαιμία ουδετεροπενία ή θρομβοπενία, 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 και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μετά την τιτλοποίηση 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 καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m^2). Σε παιδιά, με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ, συνιστάται δόση των $340 mg/m^2$ 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- μια το πρωί και μια 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 εξετασθεί σε παιδιά, σε περίπτωση απουσίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και σοβαρής μη σχετιζόμενης με λευχαιμία ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας 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 στενά, μετά από κλιμάκωση της δόσης, λόγω της πιθανότητας αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στις υψηλότερες δόσεις.

Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ σε ενήλικους ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του Imatinib/Mylan είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικους 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/Mylan 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 ενήλικους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με Imatinib/Mylan μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγθέν θεραπευτικό πρόγραμμα, αλλά γενικά οι πιο μακροχρόνιες εκθέσεις στο Imatinib/Mylan έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

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

Δοσολογία για Ph + ΟΛΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία για τα παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m²). Η δόση των 340 mg/m² ημερησίως συνιστάται για παιδιά με Ph + ΟΛΛ (να μην υπερβαίνεται η συνολική δόση των 600 mg).

Δοσολογία για MDS/MPD

Η συνιστώμενη δόση του Imatinib/Mylan είναι 400 mg/ημέρα, για ενήλικους ασθενείς με MDS/MPD.

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με Imatinib/Mylan 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/Mylan είναι 100 mg/ημέρα, για ενήλικες ασθενείς με HES/CEL.

Αύξηση της δόσης από 100mg σε 400mg, 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/Mylan είναι 800 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με DFSP.

Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν μια σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια αναπτυχθεί με τη χρήση του Imatinib/Mylan, 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, $> 3 \times$ του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής (IULN) ή των ηπατικών τρανσαμινασών $> 5 \times$ των φυσιολογικών τιμών, η χρήση του Imatinib/Mylan θα πρέπει να διακοπεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε $< 1.5 \times$ IULN και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε $< 2.5 \times$ IULN. Η αγωγή με Imatinib/Mylan μπορεί τότε 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 θρομβοπενία, όπως ενδείκνυται στο παρακάτω πίνακα.

Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία:

HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$	1. Διακοπή του Imatinib/Mylan μέχρι ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ και αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Επανάναρξη της αγωγής με Imatinib/Mylan στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).
Χρόνια φάση ΧΜΛ MDS/MPD (δόση έναρξης 400 mg) HES/CEL (με δόση 400 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$	1. Διακοπή του Imatinib/Mylan μέχρι ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ και αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Επανάναρξη της αγωγής με Imatinib/Mylan στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$, επαναλάβετε το βήμα 1 και επανάναρξη του Imatinib/Mylan σε μειωμένη δόση των 300 mg.
Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση των 340 mg/m ²)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$	1. Διακοπή του Imatinib/Mylan μέχρι ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ και αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Επανάναρξη της αγωγής με Imatinib/Mylan στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν τη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$, επαναλάβετε το βήμα 1 και επανάναρξη του Imatinib/Mylan σε μειωμένη δόση των 260 mg/m ² .
Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg)	^a ANC $< 0.5 \times 10^9/l$ και/ή αιμοπετάλια $< 10 \times 10^9/l$	1. Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευχαιμία (παρακέντηση μυελού ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, ελαττώστε τη δόση του Imatinib/Mylan σε 400 mg. 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, ελαττώστε επιπλέον στα 300 mg. 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και ακόμη δεν σχετίζεται με λευχαιμία, σταματήστε το Imatinib/Mylan μέχρις ότου ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ και τα αιμοπετάλια $\geq 20 \times 10^9/l$, στη συνέχεια επανάναρξη στα 300 mg.

Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 × 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευχαιμία (παρακέντηση μυελού ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, ελαττώστε τη δόση του Imatinib/Mylan σε 260 mg/m². 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, ελαττώστε επιπλέον στα 200 mg/m². 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και ακόμη δεν σχετίζεται με λευχαιμία, σταματήστε το Imatinib/Mylan μέχρι ότου ANC ≥ 1 × 10⁹/l και αιμοπετάλια ≥ 20 × 10⁹/l, στη συνέχεια επανέναρξη στα 200 mg/m².
DFSP (σε δόση 800 mg)	ANC < 1.0 × 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Διακοπή του Imatinib/Mylan μέχρι ANC ≥ 1.5 × 10⁹/l και αιμοπετάλια ≥ 75 × 10⁹/l. 2. Επανάρξη της αγωγής με Imatinib/Mylan στα 600 mg. 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1.0 × 10⁹/l και/ή αιμοπετάλια < 50 × 10⁹/l, επαναλάβετε βήμα 1 και επανέναρξη του Imatinib/Mylan σε μειωμένη δόση των 400 mg.
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων		
^a που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας		

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Παιδιατρική χρήση: Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών και με Ph+ ΟΛΛ ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP, και HES/CEL.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του imatinib σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές. Τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί παρουσιάζονται περιληπτικά 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 (βλ. 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 φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα ως εναρκτήρια δόση. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσοχή. Η δόση μπορεί να ελαττωθεί εάν δεν είναι ανεκτή. Εάν είναι ανεκτή, η δόση μπορεί ν' 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.

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 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. ciclosporin, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) ή warfarin και άλλα παράγωγα κουμαρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του imatinib και φαρμακευτικών προϊόντων, που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital ή Hypericum perforatum, γνωστό επίσης ως St. John's Wort) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στο Imatinib/Mylan και πιθανόν να αυξηθεί ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και του imatinib θα πρέπει ν' αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποθυρεοειδισμός

Κλινικά περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με θυρεοειδοκτομή, που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με levothyroxine κατά τη διάρκεια αγωγής με imatinib (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να ελέγχονται στενά 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).

Περιστατικά ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατικής νέκρωσης, έχουν παρατηρηθεί με 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 (πλευριτική συλλογή, οίδημα, πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, επιφανειακό οίδημα) έχουν αναφερθεί σε περίπου 2,5% των νεοδιαγνωσθέντων με ΧΜΛ ασθενών, που λαμβάνουν imatinib. Γι' αυτόν το λόγο, συνιστάται οι ασθενείς να ζυγίζονται τακτικά. Μια μη αναμενόμενη γρήγορη αύξηση του βάρους, θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά και εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται τα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα και υποστηρικτική φροντίδα. Σε κλινικές μελέτες, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων στα ηλικιωμένα άτομα και σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Γι' αυτόν τον λόγο, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.

Ασθενείς με καρδιακή νόσο

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

Σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES), με λανθάνουσα διήθηση των 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 όχι συχνά καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με 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 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 εξεταστεί κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σε ασθενείς με ΧΜΛ, ΟΛΛ και άλλες νόσους, αναφέρθηκε αγγειεκτασία του γαστρικού άντρου (GAVE), μια σπάνια αιτία γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8). Εφόσον χρειάζεται, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Imatinib/Mylan μπορεί να εξεταστεί.

Σύνδρομο λύσης όγκου

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

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β (HBV) 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 θα πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Imatinib/Mylan. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β, πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο ανίχνευσης της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργή νόσο) και σε ασθενείς οι οποίοι είναι θετικοί στη λοίμωξη από τον HBV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με Imatinib/Mylan 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 imatinib. Η θεραπεία με imatinib των ασθενών με ΧΜΛ έχει συσχετισθεί με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ωστόσο, η εμφάνιση αυτών των κυτταροπενιών πιθανόν σχετίζεται με το στάδιο της νόσου, που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση, σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η αγωγή με imatinib μπορεί να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση, όπως συνιστάται στη παράγραφο 4.2.

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

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να είναι υψηλότερη, από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου στο πλάσμα επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή διαταραχή 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 συσχετίζεται με μια κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Θα πρέπει, επομένως, η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με imatinib 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 συναγογραφείται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν imatinib. Σε μια μελέτη παρατήρησης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, αναφέρθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση (αλλά με αβέβαιη κλινική σημασία) σε βαθμολογίες μέσου ύψους τυπικής απόκλισης μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας σε δύο μικρές υποομάδες, ανεξάρτητα από την εφηβική ανάπτυξη ή το φύλο. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που ακολουθούν αγωγή με Imatinib/Mylan (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 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 P450 (π.χ. αναστολείς πρωτεάσης όπως indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, αζολικά αντιμυκητιασικά περιλαμβανομένων ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, συγκεκριμένες μακρολίδες όπως erythromycin, clarithromycin και telithromycin) μπορούν να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση του imatinib (η μέση C_{max} και η AUC του imatinib αυξήθηκε κατά 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχρηγήθηκε με μία εφ'άπαξ δόση ketoconazole (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται imatinib με την οικογένεια αναστολέων του CYP3A4.

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

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone ή Hypericum perforatum, γνωστό επίσης ως St. John's Wort) μπορούν να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στο imatinib, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγηθείσα θεραπεία με πολλαπλές δόσεις rifampicin, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ'άπαξ δόση 400 mg imatinib, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} και AUC(0-∞) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοίχων τιμών, χωρίς θεραπεία με rifampicin. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήγη γλοιώματα, που έλαβαν θεραπεία με imatinib όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα που ήταν επαγωγείς ενζύμων όπως carbamazepine, oxcarbazepine και phenytoin. Η AUC στο πλάσμα για το imatinib μειώθηκε κατά 73%, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγείς ενζύμων. Η ταυτόχρονη χρήση της rifampicin ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με imatinib θα πρέπει ν'αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από το imatinib:

Το imatinib αυξάνει τη μέση C_{max} και την AUC της simvastatin (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2 έως και 3,5-φορές αντίστοιχα, δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από το imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται imatinib με υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. ciclosporin, pimozide tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel και quinidine). Το imatinib μπορεί ν' αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολο-βενζοδιαζεπίνες, διϋδροπυριδινικοί αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

Λόγω του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με την χρήση imatinib, οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασική heparin, αντί των παραγώγων της κουμαρίνης όπως είναι η warfarin.

In vitro το imatinib αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450, 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 metoprolol μέσω του CYP2D6, με την C_{max} και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 23% (90% CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης, όταν το imatinib συγχρηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό εύρος όπως το metoprolol. Θα πρέπει να εξετάζεται η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν metoprolol.

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

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν συγχρηγείται το imatinib με paracetamol σε υψηλές δόσεις.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα προστασίας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του imatinib σε έγκυες γυναίκες. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αυτόματων αποβολών και συγγενών ανωμαλιών στα βρέφη, από γυναίκες που έλαβαν imatinib. 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 κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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. Γι' αυτόν το λόγο, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με κακοήθειες σε προχωρημένα στάδια, μπορεί να έχουν πολυάριθμες, παρεμβαλλόμενες ιατρικές καταστάσεις, που καθιστούν δύσκολα το συσχετισμό των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξη της και τη συγχρόνηση 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 όψιμη χρόνια φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με interferon, στο 4% των ασθενών με επιταχυνόμενη φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με interferon και στο 5% ασθενών με βλαστική κρίση μετά από αποτυχία της θεραπείας με interferon.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (> 10%) σχετιζόμενες με το φάρμακο, 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 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 ασφάλειας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μέχρι τώρα αναφέρθηκαν σε παιδιά είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των ενήλικων ασθενών με Ph + ΟΛΛ. Η βάση δεδομένων ασφάλειας για τα παιδιά με Ph + ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένη, αν και δεν έχουν αναφερθεί νέα ανησυχητικά στοιχεία για την ασφάλεια.

Ποικίλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως πλευριτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα, μπορούν συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως

«κατακράτηση υγρών». Αυτές συνήθως μπορούν να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή του *ipatinib*, 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 σύνθετο κλινικό ιστορικό πλευριτικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής ανεπάρκειας.

Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση, κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του οργανικού συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης. 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 1: Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	
<i>Όχι συχνές:</i>	Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία ¹ , ιγμορίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη
<i>Σπάνιες:</i>	Μυκητίαση
<i>Μη γνωστές:</i>	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B*
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
<i>Σπάνιες:</i>	Σύνδρομο λύσης όγκου
<i>Μη γνωστές:</i>	Αιμορραγία όγκου/νέκρωση όγκου*
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
<i>Μη γνωστές:</i>	Αναφυλακτική καταπληξία*
Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία
<i>Συχνές:</i>	Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
<i>Όχι συχνές:</i>	Θρομβοκυτταραιμία, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια
<i>Σπάνιες:</i>	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης	
<i>Συχνές:</i>	Ανορεξία
<i>Όχι συχνές:</i>	Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, υπονατρία
<i>Σπάνιες:</i>	Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
<i>Συχνές:</i>	Αϋπνία
<i>Όχι συχνές:</i>	Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος
<i>Σπάνιες:</i>	Συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές νευρικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κεφαλαλγία
<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 χιτώνα, 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>	Ύλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής
Διαταραχές καρδιακού συστήματος	
<i>Όχι συχνές:</i>	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ³ , πνευμονικό οίδημα
<i>Σπάνιες:</i>	Αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
<i>Μη γνωστές:</i>	Περικαρδίτιδα*, καρδιακός επιπωματισμός*
Αγγειακές διαταραχές⁴	
<i>Συχνές:</i>	Έξαμη, 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>	Πλευριτική συλλογή ⁵ , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα
<i>Σπάνιες:</i>	Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία
<i>Μη γνωστές:</i>	Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ^{11*} , διάμεση πνευμονοπάθεια*
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος
<i>Συχνές:</i>	Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα
<i>Όχι συχνές:</i>	Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού, 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*, αγγειεκτασία γαστρικού άντρου (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 φωτοευαισθησίας
<i>Όχι συχνές:</i>	Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, αποχρωματισμός του δέρματος, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα

<i>Σπάνιες:</i>	Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειοευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)
<i>Μη γνωστές:</i>	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*, λειχνοειδής 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 ⁹ , αρθραλγίας και οστικού πόνου ¹⁰
<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>	Ανάγκεια 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>	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	
<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, φρίκια 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 δεϋδρογενάσης 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 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.

- 1 Πνευμονία αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή 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 αιμορραγία/ αιμάτωμα ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση).
- 5 Η πλευριτική συλλογή αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση) απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
- 8 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατικής νέκρωσης.
- 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά από τη διακοπή του έχει παρηγηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

10 Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ.
11 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις σε ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου, σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρή ουδετεροπενία και άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες καταστάσεις.

Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

Αιματολογία

Σε ΧΜΛ, κυτταροπενίες, ειδικά ουδετεροπενία και θρομβοπενία, αποτελούν σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες, με ένδειξη για μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλύτερες δόσεις ≥ 750 mg (μελέτη φάσης I). Ωστόσο, η εμφάνιση των κυτταροπενιών ήταν σαφώς εξαρτημένη από το στάδιο της νόσου, με τη συχνότητα των βαθμών 3 ή 4 των ουδετεροπενιών ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) και των θρομβοπενιών (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$), να είναι μεταξύ 4 με 6 φορές υψηλότερη σε βλαστική κρίση και επιταχυνόμενη φάση (59–64% και 44–63% για ουδετεροπενία και θρομβοπενία, αντίστοιχα), σε σύγκριση με τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ (16,7% ουδετεροπενία και 8,9% θρομβοπενία). Σε νεοδιαγνωσθέντες σε χρόνια φάση ΧΜΛ, βαθμού 4 ουδετεροπενία ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) και θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$), 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 ν' αντιμετωπισθούν είτε με μείωση της δόσης, είτε με διακοπή της αγωγής με imatinib, αλλά μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της αγωγής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ, οι πιο συχνές τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενίες, που συμπεριλάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Αυτές γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας.

Βιοχημεία

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών ($< 5\%$) ή της χολερυθρίνης ($< 1\%$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση της δόσης ή διακοπή (η μέση διάρκεια αυτών των επεισοδίων ήταν περίπου μια εβδομάδα). Η αγωγή διεκόπη οριστικά, λόγω ηπατικών εργαστηριακών διαταραχών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΧΜΛ.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολοστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Κάποιοι απ' αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση paracetamol.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με BCR-ABL TKIs. Ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, που οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος ή σε μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

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, 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 imatinib, τόσο αυθόρμητα όσο 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 ημερών): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, όρεξη μειωμένη.

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

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

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 αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο και διάρροια.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης, κωδικός ATC: L01XE01.

Μηχανισμός δράσης

Το imatinib, είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης, το οποίο αναστέλλει ισχυρά την δράση της Bcr-Abl κινάση της τυροσίνης (TK), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων TKs: Kit, τον υποδοχέα για τον παράγοντα των (SCF) βλαστοκυττάρων 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). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες που επάγονται από την ενεργοποίηση τέτοιων υποδοχέων κινασών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης, ο οποίος αναστέλλει ισχυρά την Bcr- Abl κινάση της τυροσίνης σε *in vitro*, κυτταρικό και *in vivo επίπεδο*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε θετικές Bcr-Abl κυτταρικές σειρές, όπως επίσης σε καινούρια λευχαιμικά κύτταρα ασθενών, με XML θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

In vivo η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα, όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ζωικά μοντέλα, με Bcr-Abl θετικά καρκινικά κύτταρα .

Το imatinib, επίσης, είναι ένας αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGF-R και για τον κυτταρικό παράγοντα βλαστοκυττάρων (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 χωρίς εξέλιξη. Με εξαίρεση τη νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, 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, φάσης II μελέτες, διεξήχθησαν σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε προχωρημένη βλαστική ή επιταχυνόμενη φάση της νόσου, με άλλες Ph + λευχαιμίες ή με ΧΜΛ στη χρόνια φάση όπου απέτυχε προηγούμενη θεραπεία με interferon-alpha (IFN). Μία μεγάλη ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διεθνής τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III διενεργήθηκε σε ασθενείς με νεοδιαγνωθείσα Ph + ΧΜΛ. Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης I και σε μια μελέτη φάσης II.

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

Χρόνια φάση, νεοδιαγνωσθείσα: Αυτή η μελέτη φάσης III σε ενήλικους ασθενείς συνέκρινε τη θεραπεία είτε με imatinib ως μονοθεραπεία είτε με συνδυασμό interferon-alpha (IFN) και cytarabine (Ara-C). Οι 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, τους επιτράπη να περάσουν στην ομάδα εναλλακτικής θεραπείας. Στην ομάδα του imatinib, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 400mg ημερησίως. Στην ομάδα του IFN, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μία δόση στόχο IFN των 5MIU/m²/ημέρα υποδορίως σε συνδυασμό με υποδόρια Ara-C 20 mg/m²/ημέρα για 10 ημέρες/μήνα.

Ένα σύνολο 1.106 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν, κατά 553 άτομα σε κάθε ομάδα. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη εξισορροπήθηκαν καλά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η μέση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος 18-70 έτη), με 21,9% των ασθενών ηλικίας ≥ 60 χρόνων. Το 59% ήταν άνδρες και το 41% ήταν γυναίκες. Το 89,9% ήταν ασθενείς της καυκάσιας φυλής και το 4,7% της μαύρης φυλής. Επτά χρόνια μετά την εισαγωγή του τελευταίου ασθενή στην μελέτη, η μέση διάρκεια θεραπείας πρώτης γραμμής ήταν 82 μήνες και 8 μήνες αντίστοιχα για την ομάδα του imatinib και του IFN. Η μέση διάρκεια θεραπείας δεύτερης γραμμής με imatinib ήταν 64 μήνες. Συνολικά, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με imatinib, η μέση ημερήσια δόση που χορηγήθηκε ήταν 406 ± 76 mg. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Ως εξέλιξη ορίζεται η οποιαδήποτε από τις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση, θάνατος, απώλεια CHR ή MCyR ή αυξανόμενος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται CHR, παρά την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα κύρια δευτερεύοντα 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 σε μελέτη με νεοδιαγνωθείσα ΧΜΛ (84-μηνών δεδομένα)

(Ποσοστά Καλύτερης ανταπόκρισης)	Imatinib N=553	IFN+Ara-C N=553
Αιματολογική ανταπόκριση		
CHR ποσοστό n (%)	534 (96.6%)*	313 (56.6%)*
[95% CI]	[94.7%, 97.9%]	[52.4%, 60.8%]

Κυτταρογενετική ανταπόκριση		
Μέγιστη ανταπόκριση n (%)	490 (88.6%)*	129 (23.3%)*
[95% CI]	[85.7%, 91.1%]	[19.9%, 27.1%]
Πλήρης CyR n (%)	456 (82.5%)	64 (11.6%)
Μερική CyR n (%)	34 (6.1%)	65 (11.8%)
Μοριακή ανταπόκριση **		
Μέγιστη ανταπόκριση σε 12 μήνες (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Μέγιστη ανταπόκριση σε 24 μήνες (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Μέγιστη ανταπόκριση σε 84 μήνες (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
* p<0.001, Fischer's exact test		
** Τα ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης με βάση τα διαθέσιμα δείγματα		
Κριτήρια Αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις έχουν επιβεβαιωθεί μετά από διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):		
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 10 x 10 ⁹ /l, αιμοπετάλια < 450 x 10 ⁹ /l, μυελοκύτταρα+μεταμυελοκύτταρα < 5% στο αίμα, χωρίς βλάστες και προμυελοκύτταρα στο αίμα, βασεόφιλα < 20%, χωρίς 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 την πλήρη και την μερική ανταπόκριση.		
Κριτήρια Μέγιστης Μοριακής ανταπόκρισης: στο περιφερικό αίμα, μείωση κατά ≥ 3 λογαρίθμων στην 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 υπολογίσθηκαν την ημέρα της τελευταίας εξέτασης. Χρησιμοποιώντας αυτή τη προσέγγιση τα εκτιμώμενα αθροιστικά ποσοστά ανταπόκρισης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής με imatinib βελτιώθηκαν 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 του imatinib: 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 εμφανίσθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπεία 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 του imatinib 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 το χρόνο στη θεραπεία και ήταν μικρότερο από 1% ετησίως τον τέταρτο και πέμπτο χρόνο. Η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 84 μήνες ήταν 81,2% στην ομάδα του imatinib και 60,6% στην ομάδα ελέγχου (p<0,001). Τα ετήσια ποσοστά της εξέλιξης σε οποιοδήποτε τύπο για το imatinib επίσης μειώθηκαν με το χρόνο.

Ένα σύνολο 71 (12,8%) και 85 (15,4%) ασθενών απεβίωσαν στις ομάδες imatinib και IFN+Ara-C, αντίστοιχα. Στους 84 μήνες η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση είναι 86,4% (83, 90) έναντι 83,3% (80, 87) στις τυχαιοποιημένες ομάδες imatinib και IFN+Ara-C, αντίστοιχα (p=0,073, log-rank test). Το καταληκτικό σημείο χρόνος έως το σύμβαμα επηρεάζεται ισχυρά από το υψηλό ποσοστό μετάβασης από IFN+Ara-C στο imatinib. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με imatinib στην επιβίωση σε χρόνια φάση, σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ εξετάσθηκε περαιτέρω σε αναδρομική ανάλυση των παραπάνω

αναφερομένων δεδομένων με imatinib με τα πρωταρχικά δεδομένα από μια μελέτης Φάσης III που χρησιμοποιήθηκε IFN+Ara-C (n=325) με πανομοιότυπο θεραπευτικό σχήμα. Σε αυτή την αναδρομική ανάλυση, η υπεροχή του imatinib έναντι του IFN+Ara-C στη συνολική επιβίωση καταδείχθηκε ($p<0,001$). Μέσα σε χρονικό διάστημα 42 μηνών απεβίωσαν 47 (8,5%) ασθενείς σε imatinib 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 imatinib. 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 σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση ήταν 99% στους 84 μήνες. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν με βάση μια 18 μηνών ανάλυση (landmark analysis).

Σε αυτήν τη μελέτη, οι δοσολογικές διαβαθμίσεις ήταν επιτρεπτές από 400mg σε 600mg ημερησίως, και στη συνέχεια από 600mg ημερησίως σε 800mg 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 800mg ημερησίως, οπότε 2 από αυτούς ξαναόκησαν 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 μόνον ένας ξαναόκησε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση. Το ποσοστό κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο στους 40 ασθενείς στους οποίους η δόση αυξήθηκε στα 800mg 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 Interferon: Αντιμετωπίστηκαν 532 ενήλικοι ασθενείς με δόση έναρξης τα 400mg. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις βασικές κατηγορίες: αιματολογική αποτυχία (29%), κυτταρογενετική αποτυχία (35%) ή δυσανεξία στην interferon (36%). Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενος 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 από τη διάγνωση 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 αυτήν τη μελέτη το 65% των ασθενών επέτυχε 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 ενήλικοι ασθενείς σε φάση επιταχυνόμενης νόσου. Οι πρώτοι 77 ξεκίνησαν με 400mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μεγαλύτερη δοσολογία και οι υπόλοιποι 158 ασθενείς ξεκίνησαν με 600mg.

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 στο 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 600mg, οι τρέχουσες εκτιμήσεις για το διάμεσο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και συνολικής επιβίωσης ήταν 22,9 και 42,5 μήνες αντίστοιχα.____

Μυελογενή βλαστική κρίση: 260 ασθενείς με μυελογενή βλαστική κρίση εισήχθησαν. Από αυτούς οι 95 (37%) είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για αγωγή είτε επιταχυνόμενης φάσης είτε

βλαστικής κρίσης («προαντιμετωπισθέντες ασθενείς»), ενώ οι 165 (63%) δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία («μη αντιμετωπισθέντες ασθενείς»). Οι πρώτοι 37 ασθενείς ξεκίνησαν με 400 mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε, για να επιτρέψει μεγαλύτερη δοσολογία και οι υπόλοιποι 223 ασθενείς ξεκίνησαν με 600 mg.

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας, ήταν το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης, αναφερόμενο είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη για λευχαιμία, είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση της ΧΜΑ, χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια με εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη με επιταχυνόμενη φάση. Σε αυτή τη μελέτη, το 31% των ασθενών πέτυχε 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.

Λεμφογενή βλαστική κρίση: ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών εισήχθη σε μελέτες φάσης I ($n=10$). Το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 70% με διάρκεια 2–3 μήνες.

Πίνακας 3: Ανταπόκριση σε κλινικές μελέτες ενήλικων ασθενών με ΧΜΑ

	Μελέτη 0110 δεδομένα 37 μηνών Χρόνια φάση, αποτυχία της IFN ($n=532$)	Μελέτη 0109 δεδομένα 40,5 μηνών Επιταχυνόμενη φάση ($n=235$)	Μελέτη 0102 δεδομένα 38 μηνών Μυελογενή βλαστική κρίση ($n=260$)
% των ασθενών (CI 95%)			
Αιματολογική ανταπόκριση ¹	95% (92.3–96.3)	71% (65.3–77.2)	31% (25.2 – 36.8)
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR)	95%	42%	8%
Καμία ένδειξη για λευχαιμία (NEL)	Δεν ισχύει	12%	5%
Επιστροφή σε χρόνια φάση (RTC)	Δεν ισχύει	17%	18%
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση ²	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2 – 20.4)
Πλήρης (Επιβεβαιωμένη ³) [95% CI]	53% (43%) [38.6–47.2]	20% (16%) [11.3–21.0]	7% (2%) [0.6 – 4.4]
Μερική	12%	7%	8%
<p>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 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$, αιμοπετάλια $> 100 \times 10^9/l$, όχι βλάστες στο αίμα, BM βλάστες $< 5\%$ και όχι εξωμυελική νόσος] NEL: Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ANC $> 1 \times 10^9/l$ και αιμοπετάλια $> 20 \times 10^9/l$ (0102 και 0109 μόνο) RTC: $< 15\%$ βλάστες σε BM και PB, $< 30\%$ βλάστες+προμυελοκύτταρα σε BM και PB, $< 20\%$ βασεόφιλα σε PB, όχι άλλη εξωμυελική νόσος, εκτός από σπλήνα και ήπαρ (μόνο για τις 0102 και 0109).</p>			

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 I διαβάθμισμένης δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχαν προηγούμενα υποβληθεί σε έντατική αγωγή, αφού το 46% είχε λάβει προηγούμενα BMT και το 73% είχε λάβει με πολλά φάρμακα χημειοθεραπεία. 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 χωρίς προηγούμενη θεραπεία ΧΜΛ, σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης II μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m²/ημέρα, χωρίς διακοπές εάν δεν παρουσιαζόταν τοξικότητα που να περιορίζει τη δόση. Η αγωγή με imatinib επάγει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ, με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη 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 των 81%. Η πλειονότητα των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10, με μέσο χρόνο ανταπόκρισης 5,6 μήνες, βασισμένο στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

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

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) imatinib έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, το imatinib 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 ανταπόκριση ή είχαν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, 9 (81,8%) από τους 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση. Αυτό το κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των bcr-abl μεταγραφών στους ασθενείς που έλαβαν imatinib, σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας (p=0,02). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν imatinib και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 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 που 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 πλήρη αιματολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση σε ποσοστό 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 απ' ότι σε ιστορικές ομάδες 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	DEX 10 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1 – 5; CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3, 4, 5; MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1
Επίτευξη ύφεσης	DEX 10 mg/m ² από το στόμα, 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; 6-MP 25 mg/m ² από το στόμα, ημέρα 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)	Daunorubicin 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; prednisone 60 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1 – 7, 15 – 21; IDA 9 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1 – 28; MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 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; mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. ημέρες 3 – 5; MTX 15 mg ενδορραχιαία, day 1; methylprednisolone 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1
Μελέτη ADE04	
Θεραπεία εισαγωγής	DEX 10 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1 – 5; CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3 – 5; MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1
Θεραπεία εφόδου I	DEX 10 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1 – 5; VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20; daunorubicin 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; 6-MP 60 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 26 – 46
Θεραπεία σταθεροποίησης	DEX 10 mg/m ² από το στόμα, ημέρες 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., ημέρα 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), ημέρα 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) ημέρες 4 – 5; Ara-C 2 × 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5
Μελέτη AJP01	
Θεραπεία εισαγωγής	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), ημέρα 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1 – 3; vincristine 1.3 mg/m ² i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m ² /ημέρα από το στόμα
Θεραπεία σταθεροποίησης	Έναλλαγή χημειοθεραπευτικού σχήματος: υψηλή δόση χημειοθεραπείας 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; prednisolone 60 mg/m ² από το στόμα, 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; vincristine 2 mg i.v., ημέρες 4, 11; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), ημέρα 4; DEX 40 mg/ημέρα στις 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 8 κύκλοι)
Συντήρηση	VCR 2 mg i.v. μηνιαίως για 13 μήνες; Πρεδνιζολόνη 200 mg από το στόμα, 5 ημέρες το μήνα για 13 μήνες.
Όλα τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χορήγηση στεροειδών για προφύλαξη του ΚΝΣ	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine i.v.: ενδοφλέβια χορήγηση.	

Παιδιατρικοί ασθενείς: Στη μελέτη I2301, συνολικά 93 παιδιατρικοί, έφηβοι και νεαροί ενήλικες ασθενείς (ηλικίας από 1 έως 22 έτη) με Ph + ΟΛΛ συμμετείχαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διαδοχικών κοορτών (ειδικών ομάδων), μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib (340mg/m²/ημέρα) σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά από τη θεραπεία εφόδου. Το imatinib χορηγήθηκε διακεκομένα στις κοόρτες 1 - 5, με αυξανόμενη διάρκεια χορήγησης και νωρίτερη έναρξη του imatinib από κοόρτη σε κοόρτη. Τα άτομα στην κοόρτη 1 έλαβαν τη χαμηλότερη περιεκτικότητα και τα άτομα στην κοόρτη 5 έλαβαν τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα imatinib (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία imatinib κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων χημειοθεραπείας). Η συνεχής καθημερινή έκθεση στο imatinib, σε πρώιμο στάδιο της θεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που ακολουθούν ασθενείς της κοόρτης 5 (n = 50), βελτίωσε την 4ετή επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS), σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες (n = 120), οι οποίοι έλαβαν τη συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς imatinib (69,6% έναντι 31,6%, αντίστοιχα). Το εκτιμώμενο τετραετές OS στους ασθενείς της κοόρτης 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με το 44,8% που παρατηρήθηκε στους ιστορικούς μάρτυρες. Οι 20 από τους 50 (40%) ασθενείς της κοόρτης 5 υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιματοποιητικών κυττάρων.

Πίνακας 5 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με imatinib στη μελέτη I2301

Θεραπεία σταθεροποίησης block 1 (3 εβδομάδες)	VP-16 (100 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 MESNA (360 mg/m ² /δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά το κατώτατο σημείο IT Methotrexate (ηλικιακή προσαρμογή): ημέρα 1 MONO Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): ημέρες 8, 15
Θεραπεία σταθεροποίησης block 2 (3 εβδομάδες)	Methotrexate (5 g/m ² σε 24 hours, IV): ημέρα 1 Leucovorin (75 mg/m ² την ώρα 36, IV; 15 mg/m ² IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: Ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): ημέρα 1 ARA-C (3 g/m ² /δόση q 12 h x 4, IV): ημέρες 2 και 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά το κατώτατο σημείο
Επανάραξη Θεραπείας block 1 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15 DAUN (45 mg/m ² /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m ² /δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ημέρα 4

	<p>G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά το κατώτατο σημείο Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m²/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21</p>
<p>Θεραπεία εντατικοποίησης block 1 (9 εβδομάδες)</p>	<p>Methotrexate (5 g/m² σε 24 hours, IV): ημέρες 1 και 15 Leucovorin (75 mg/m² την ώρα 36, IV; 15 mg/m² IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: Ημέρες 2, 3, 16, και 17 Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): 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 το κατώτατο σημείο ARA-C (3 g/m², q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m², IM): ημέρα 44</p>
<p>Επανάραξη Θεραπείας block 2 (3 εβδομάδες)</p>	<p>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 το κατώτατο σημείο Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m²/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21</p>
<p>Θεραπεία εντατικοποίησης block 2 (9 εβδομάδες)</p>	<p>Methotrexate (5 g/m² σε 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Leucovorin (75 mg/m² την ώρα 36, IV; 15 mg/m² IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17 Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): 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 το κατώτατο σημείο ARA-C (3 g/m², q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m², IM): ημέρα 44</p>
<p>Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 1-4</p>	<p>MTX (5 g/m² σε 24 ώρες, IV): ημέρα 1 Leucovorin (75 mg/m² την ώρα 36, IV; 15 mg/m² IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (ηλικιακή προσαρμογή): 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 Methotrexate (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</p>
<p>Συντήρηση</p>	<p>Ακτινοβολία κρανίου (Block 5 μόνο)</p>

(κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλος 5	12 Gy σε 8 κλάσματα για όλους τους ασθενείς CNS1 και CNS2 κατά τη διάγνωση 18 Gy σε 10 κλάσματα για τους ασθενείς που έχουν διάγνωση CNS3 κατά τη διάγνωση VCR (1.5 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Αναστολή 6-MP κατά τη διάρκεια των 6-10 ημερών ακτινοβολίας του κρανίου που αρχίζει την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP την 1η ημέρα μετά την ολοκλήρωση της ακτινοβολίας του κρανίου) Methotrexate (20 mg/m ² /εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexate,

IV = ενδοφλέβια, SC = υποδόρια, IT = ενδορραχιαία, PO = από στόματος, IM = ενδομυϊκά, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethasone, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethane sulfonate sodium, iii= ή μέχρι το επίπεδο MTX να είναι < 0.1 μM, q6h = κάθε 6 ώρες, Gy= Gray

Η μελέτη AIT07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II / III που περιελάμβανε 128 ασθενείς (ηλικίας από 1 έως <18 ετών) που έλαβαν θεραπεία με imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφάλειας από τη μελέτη αυτή φαίνονται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφάλειας του imatinib σε ασθενείς με Ph + ΟΛΛ.

Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ: Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 από τους 411 ασθενείς αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση, 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 οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με imatinib σ' αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες, που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit 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 αναδιατάξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη.

Από την παρατήρηση δεδομένων που έχουν καταγραφεί (μελέτη L2401) για τη συλλογή στοιχείων μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που πάσχουν από μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με αναδιάταξη PDGFR-β, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με imatinib, προέκυψε ότι οι 23 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη έλαβαν imatinib σε μέση ημερήσια δόση 264mg (εύρος: 100 έως 400mg) για μέση διάρκεια 7,2 έτη (εύρος 0,1 έως 12,7 έτη). Λόγω της φύσης αυτής της καταγραφής (μελέτη παρατήρησης), τα στοιχεία αιματολογικής, κυτταρογενετικής και μοριακής εκτίμησης ήταν διαθέσιμα για τους 22, 9 και 17 από τους 23 ασθενείς που συμμετείχαν, αντίστοιχα. Θέτοντας ως δεδομένο ότι οι ασθενείς που είχαν ελλείποντα δεδομένα ήταν μη ανταποκρινόμενοι στην θεραπεία, CHR παρατηρήθηκε σε 20/23 (87%) ασθενείς, CCyR σε 9/23 (39,1%) ασθενείς και MR σε 11/23 (47,8%) ασθενείς αντίστοιχα. Όταν το ποσοστό ανταπόκρισης υπολογίστηκε από ασθενείς με τουλάχιστον μία έγκυρη αξιολόγηση, το ποσοστό ανταπόκρισης για τα CHR, CCyR και MR ήταν 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) και 11/17 (64,7%) αντίστοιχα.

Επιπρόσθετα, άλλοι 24 ασθενείς 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 αποκάλυψε 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 B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για μέσο 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 μέσο 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 imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει 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. Η ηλικία των ασθενών αυτών ήταν μεταξύ 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, κυτταρογενετική ανταπόκριση και/ή κλινική ανταπόκριση.

Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit ή PDGFR της πρωτεΐνης τυροσινικής κινάσης. Σ' αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ' αυτούς τους 117 ασθενείς, FIP1L1-PDGFRα σύντηξη της κινάσης αναγνωρίστηκε. Επιπρόσθετα, τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFRα-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης επέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες όπως εκτιμήθηκε τη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση, 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς επίσης πέτυχαν πλήρη μοριακή ύφεση με μέσο 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 ανωμαλίες δυσλειτουργίας οργάνων αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό σύστημα.

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 είχε χορηγηθεί 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 II, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib 800 mg ημερησίως. Η ηλικία των DFSP ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 75 έτη. Το DFSP ήταν μεταστατικό, τοπικά υποτροπιάζον μετά την αρχική χειρουργική εκτομή και θεωρήθηκε ότι περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν θα επέφερε βελτίωση κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη. Η κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας 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 έγιναν στη συνέχεια ελεύθεροι -νόσου με χειρουργική επέμβαση. Η μέση 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 imatinib, αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες μεμονωμένες αναφορές. 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 μέσος 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

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

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του imatinib είναι 98%. Η διακύμανση της AUC του imatinib στο πλάσμα ήταν υψηλή, μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείται μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, το ποσοστό της απορρόφησης του imatinib 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 η επίδραση 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, κυρίως με την λευκωματίνη και την άλφα-οξύ-γλυκοπρωτεΐνη και με μικρή σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

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

Το imatinib και ο N-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 ανθρώπινο ένζυμο του P450, που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), μόνο η erythromycin (IC₅₀ 50 μM) και η fluconazole (IC₅₀ 118 μM) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib, που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

Το imatinib εμφανίστηκε *in vitro* να είναι 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 μmol/l, αντίστοιχα.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του imatinib σε ασθενείς ήταν 2–4 μmol/l, επομένως μια αναστολή του μεταβολισμού μέσω του CYP2D6 και/ή του CYP3A4/5 των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή. Το imatinib δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-fluorouracil, αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της paclitaxel, ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 (K_i=34,7 μM). Αυτή η τιμή K_i είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα του imatinib στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε 5-fluorouracil ή paclitaxel και imatinib.

Αποβολή

Με βάση τον εντοπισμό του συστατικού (ων) μετά από μία από του στόματος δόση, σεσημασμένου με ¹⁴C- imatinib, 81% περίπου της δόσης ανευρέθει εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Το αμετάβλητο imatinib υπολογίστηκε στο 25% της δόσης (5% στα ούρα, 20% στα κόπρανα), ενώ 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 δοσολογία, μια φορά την ημέρα, 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 δοσολογία 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 φύλο επηρεάζει την 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 I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 360 mg/m²/ημέρα στα παιδιά, επετεύχθη η ίδια 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.

Με βάση τη συγκεντρωτική φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, Ph + ΟΛΛ ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που έλαβαν θεραπεία με imatinib), η κάθαρση του imatinib αυξάνεται με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Μετά τη διόρθωση ως προς την επιφάνεια σώματος, άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στην έκθεση του imatinib. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση σε imatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν 260mg/m² εφάπαξ ημερησίως (χωρίς να υπερβούν τα 400mg εφάπαξ ημερησίως) ή 340mg/m² εφάπαξ ημερησίως (χωρίς να υπερβούν τα 600mg εφάπαξ ημερησίως) ήταν παρόμοια με εκείνη των ενήλικων ασθενών που έλαβαν imatinib 400mg ή 600mg εφάπαξ 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, εμφανίζονται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα, απ'ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές, που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP, με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αν και τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπάρχει μια σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, η μέση 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 αρουραίους, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

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

Το ήπαρ ήταν ένα όργανο-στόχος στους αρουραίους 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 αρουραίων. Παρατηρήθηκε σοβαρή ηπατοτοξικότητα στους σκύλους, που έλαβαν θεραπεία επί 2 εβδομάδες, με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ηπατοκυτταρική νέκρωση, νέκρωση του χοληδόχου πόρου και υπερπλασία του χοληδόχου πόρου.

Σε πιθήκους που έλαβαν θεραπεία 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. Στους αρουραίους, 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 imatinib.

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

μεγίστης δόσης των 800 mg για τον άνθρωπο, με βάση την επιφάνεια 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 βακτηριολογικών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων αρουραίου. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για το imatinib σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη κινεζικού hamster), κλαστογονικότητας (διάσπαση των χρωμοσωμάτων), παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικούς αρουραίους 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 τη μέγιστη των 800 mg ημερησίως, βάσει της επιφάνειας σώματος. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις \leq 20 mg/kg. Επίσης, στους σκύλους, σε από του στόματος δόσεις \geq 30 mg/kg παρατηρήθηκε ελαφριά έως μέτρια μείωση στη σπερματογένεση. Όταν θηλυκοί αρουραίοι 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 \leq 20 mg/kg.

Σε μια μελέτη προ και μετά-γεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, 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 νεογνών και επίσης αυτών που πέθαναν τις ημέρες 0 έως 4 μετά τον τοκετό ήταν αυξημένος. 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 παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F1 ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib αποδείχθηκε τερατογόνο στους αρουραίους, όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, σε δόσεις \geq 100 mg/kg, περίπου ανάλογης της μέγιστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάσει της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκεφαλο ή εγκεφαλοκλήλη, απουσία/ μικρό μετωπιαίο οστό και απόντα βρεγματικά οστά. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις \leq 30 mg/kg.

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

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρρένων στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλέων σε δόσεις \geq 30 mg/kg/ημέρα. Η παθολογοανατομική εξέταση των απογόνων, αποκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους για θανάτωση τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένος της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένος της ακροποσθίας και της 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 παραθυρεοειδών αδένων, οι καλοήθειες και κακοήθειες 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 imatinib καταδεικνύει ένα περιβαλλοντικό κίνδυνο για τους οργανισμούς, που ζουν σε ιζήματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)

Ποβιδόνη (E1201)

Κροσποβιδόνη (Τύπος Α) (E1202)

Άνυδρο κολλοειδές πυριτίο

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλυφος δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τάλκης (E553b)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών από PVC/PE/PVDC/Αλουμίνιο.

Οι συσκευασίες περιέχουν 10, 30, 30x1, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλος χειρισμός>

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Mylan S.A.S., 117 Allée des Parcs, 69800, Saint-Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ,

Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Τηλ: 210-99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41127/15/30-06-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιουνίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ