

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imakrebin 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat de imatinib).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, de culoare galben închis până la portocaliu-marooniu, cu diametrul de 10,1 mm ( $\pm 5\%$ ), cu o linie mediană pe o față și marcate cu „100” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Imakrebin este indicat pentru tratamentul

- pacienților copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie;
- pacienților copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată;
- pacienților adulți, adolescenți și copii cu LGC Ph+ în criză blastică.

Nu a fost determinat efectul imatinibului asupra rezultatului unui transplant medular.

La pacienții adulți, adolescenți și copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe ratele totale de răspunsuri hematologic și citogenetic și pe supraviețuirea fără progresia bolii în LGC. Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic specializat în tratamentul pacienților cu afecțiuni maligne hematologice.

Pentru obținerea de doze de 400 mg și mai mari (vezi recomandările cu privire la doze de mai jos) sunt disponibile comprimate filmate de 400 mg.

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritațiilor gastrointestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în

timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată divizată, adică 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate, comprimatele pot fi dispersate într-un pahar cu apă minerală sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie introdus într-un volum adecvat de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg și 200 ml pentru un comprimat de 400 mg) și se agită cu o lingură. Suspensia trebuie administrată imediat după dispersia comprimatului (comprimatele).

#### Doza în LGC la pacienții adulți

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

Durata tratamentului: efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

Poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată divizat, adică 400 mg de două ori pe zi), în absența unor reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanțe: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari.

#### Doza în LGC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza zilnică recomandată este de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  la copii și adolescenți cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineața și una seara. În prezent, recomandările privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii și adolescenți, poate fi avută în vedere creșterea dozei de la  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe zi la  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe zi (a nu se depăși doza totală de 800 mg) în absența reacțiilor adverse severe provocate de medicament și a neutropeniei severe neasociate leucemiei sau trombocitopeniei, în următoarele situații: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari.

#### Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

##### *Reacții adverse non-hematologice*

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3 \times$  limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5 \times$  LSSVN, tratamentul cu Imakrebin trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5 \times$  LSSVN și valorile serice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5 \times$  LSSVN. Tratamentul cu Imakrebin poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  și zi la  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$  și zi.

### Reacții adverse hematologice

În cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor din tabelul de mai jos.

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m <sup>2</sup> )	NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau plachete < numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Tratamentul cu Imakrebin se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Tratamentul cu Imakrebin se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imakrebin la doza redusă de 260 mg/m <sup>2</sup> .
Criza blastică a LGC (doza inițială 600 mg)	<sup>a</sup> NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imakrebin la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imakrebin până când NAN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.
Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imakrebin la 260 mg/m <sup>2</sup> . 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m <sup>2</sup> . 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imakrebin până când NAN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, apoi tratamentul se reia cu

	doza de 200 mg/m <sup>2</sup> .
NAN = număr absolute de neutrofile	
<sup>a</sup> apare după cel puțin 1 lună de tratament	

### Grupe speciale de pacienți

*Utilizarea la copii și adolescenți:* nu există experiență privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 5.1).

*Insuficiență hepatică:* imatinibul este metabolizat în principal în ficat. Pacienților cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să li se administreze doza minimă zilnică recomandată de 400 mg. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Clasificarea disfuncției hepatice:

Disfuncție hepatică	Analize ale funcției hepatice
Ușoară	Bilirubinemie totală: = 1,5 LSVN AST: >LSVN (poate fi normală sau <LSVN dacă bilirubina totală este >LSVN)
Moderată	Bilirubinemie totală: > 1,5-3,0 LSVN AST: orice valoare
Severă	Bilirubinemie totală: > 3-10 LSVN AST: orice valoare

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție

AST = aspartat-aminotransferază

*Insuficiență renală:* deoarece clearance-ul renal al imatinibului este nesemnificativ, la pacienții cu insuficiență renală nu este de așteptat o scădere a eliminării imatinibului liber. Pacienților cu disfuncție renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 20-59 ml/min) trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi, ca doză inițială. Deși sunt disponibile informații limitate, și pacienții cu disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei = <20 ml/min) sau cei care efectuează ședințe de dializă pot începe tratamentul cu aceeași doză, de 400 mg. Cu toate acestea, se recomandă precauție la acești pacienți. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată, sau mărită în lipsa eficacității (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Pacienți vârstnici:* farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la vârstnici. La pacienții adulți nu au fost observate diferențe semnificative ale farmacocineticii în funcție de vârstă, în studiile clinice care au inclus peste 20% pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu este necesară o recomandare specifică cu privire la doze la vârstnici.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinibul se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când se administrează imatinib concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4, substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină sau pimozidă) sau substraturi ale CYP2C9 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, warfarină și alte derivate cumarinice) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de imatinib și medicamente inductoare ale CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau *Hypericum perforatum*,

cunoscută și sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea sistemică la imatinib, crescând riscul potențial de eșec terapeutic. De aceea, utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

#### Hipotiroidism

Au fost raportate cazuri clinice de hipotiroidism la pacienții cu tiroidectomie cărora li s-a administrat levotiroxină ca tratament de substituție în timpul tratamentului cu imatinib (vezi pct. 4.5). La acești pacienți trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

#### Hepatotoxicitate

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

Au fost observate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică în cazul utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice grave. Funcția hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinibul este administrat în asociere cu tratamente chimioterapice cunoscute că sunt asociate cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

#### Retenție hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienții recent diagnosticați cu LGC tratați cu imatinib au fost raportate fenomene de retenție hidrică severă (revărsat pleural, edem, edem pulmonar, ascită, edem superficial). De aceea, se recomandă ca pacienții să fie cântăriți periodic. O creștere neașteptată și rapidă în greutate trebuie investigată cu atenție și, dacă este necesar, trebuie luate măsurile de susținere și terapeutice adecvate. În studiile clinice s-a constatat o incidență crescută a acestor evenimente la pacienții vârstnici și la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă prudență la pacienții cu disfuncție cardiacă.

#### Pacienți cu boli cardiace

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

La pacienții cu sindrom hipereozinofilic (SHE) și afectare cardiacă, au fost raportate cazuri izolate de șoc cardiogen/disfuncție ventriculară stângă la inițierea tratamentului cu imatinib. Această situație a fost raportată ca fiind reversibilă în cazul administrării de corticosteroizi cu acțiune sistemică, luării de măsuri de susținere circulatorii și întreruperii temporare a tratamentului cu imatinib. Deoarece au fost raportate mai puțin frecvent evenimente adverse cardiace în cazul tratamentului cu imatinib, trebuie avută în vedere o evaluare atentă a beneficiilor/riscurilor tratamentului cu imatinib la populația cu SHE/LEC înainte de inițierea tratamentului.

Bolile mielodisplazice/mieloproliferative cu recombinații ale genei FIC1 ar putea fi asociate cu valori crescute ale numărului eozinofilelor. Prin urmare, înaintea administrării imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme și determinarea troponinei plasmatice la pacienții cu SHE/LEC, precum și la pacienții cu MDS/MPD asociate cu valori mari ale numărului eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avută în vedere urmărirea împreună cu un specialist cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni concomitent cu administrarea de imatinib.

#### Hemoragii gastro-intestinale

În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori predispozanți (de exemplu: mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri

de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare fac parte din natura și evoluția clinică a GIST, la toți pacienții trebuie aplicate practici și proceduri standard pentru monitorizarea și controlul hemoragiei.

#### Sindromul lizei tumorale

Din cauza posibilei apariții a sindromului lizei tumorale (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor plasmatiche mari de acid uric, anterior inițierii tratamentului cu imatinib (vezi pct. 4.8).

#### Analize de laborator

În timpul tratamentului cu imatinib, trebuie efectuate periodic hemograme complete. Tratamentul cu imatinib al pacienților cu LGC a fost asociat cu neutropenie sau trombocitopenie. Cu toate acestea, apariția acestor citopenii este probabil asociată stadiului bolii tratate și au fost mai frecvente la pacienții aflați în faza accelerată a LGC sau criză blastică, comparativ cu cei aflați în faza cronică a LGC. Tratamentul cu imatinib poate fi întrerupt sau doza poate fi redusă, conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Funcția hepatică (transaminazele, bilirubina, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic la pacienții tratați cu imatinib.

La pacienții cu afectare a funcției renale, expunerea plasmatică la imatinib pare să fie mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală, probabil din cauza unei concentrații plasmatiche crescute de alfa-acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul, la acești pacienți. Pacienților cu insuficiență renală trebuie să li se administreze doza inițială minimă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri de întârziere a creșterii, apărută la copii și pre-adolescenți cărora li s-a administrat imatinib. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu imatinib asupra creșterii la copii sunt necunoscute. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a creșterii la copiii și adolescenții tratați cu Imakrebin (vezi pct. 4.8).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatiche de imatinib

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu: ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină) pot scădea metabolizarea imatinibului determinând creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestuia. La subiecții sănătoși s-a produs o creștere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib ( $C_{max}$  și ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv cu 40%) atunci când acesta a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudență atunci când imatinibul se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

#### Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatiche de imatinib

Substanțele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potențial riscul de eșec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de 600 mg de rifampicină, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a  $C_{max}$  și a  $ASC_{(0-\infty)}$  cu cel puțin 54% și 74% față de valorile corespunzătoare obținute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienți cu glioame maligne tratați cu imatinib în timpul administrării de medicamente antiepileptice inductoare enzimatică (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparație cu pacienții care nu utilizează MAEIE. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a rifampicinei sau a altor inductori puternici ai CYP3A4 și a imatinibului.

### Substanțe active a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de imatinib

Imatinib crește de 2 ori, respectiv de 3,5 ori  $C_{max}$  și ASC medii ale simvastatinei (substrat al CYP3A4), ceea ce indică o inhibare a CYP3A4 de către imatinib. De aceea, se recomandă prudență când se administrează imatinib concomitent cu substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină sau pimozidă). Imatinibul poate crește concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu, triazolo-benzodiazepine, blocante ale canalelor de calciu din grupul dihidropiridinelor, anumiți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum sunt statinele etc.).

Deoarece warfarina este metabolizată prin intermediul CYP2C9, pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard.

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

*In vitro*, imatinibul inhibă O-glucuronoconjugarea paracetamolului cu valoare  $K_i$  de 58,5 micromol/l. Această inhibare nu a fost observată *in vivo* după administrarea concomitentă a dozelor de imatinib 400 mg și paracetamol 1000 mg. Nu au fost studiate doze mai mari de imatinib și paracetamol.

De aceea, este necesară prudență atunci când se utilizează concomitent doze mari de imatinib și paracetamol.

La pacienții cu tiroidectomie tratați cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi redusă când imatinibul este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă prudență. Cu toate acestea, mecanismul interacțiunii observate nu este cunoscut în prezent.

Există experiență clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienții LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și tratamentele chimioterapice nu sunt foarte bine descrise. Poate crește incidența evenimentelor adverse la imatinib, cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia și altele, și s-a raportat că utilizarea concomitentă cu L-asparaginaza poate fi asociată cu o hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). Astfel, utilizarea imatinibului în asociere cu chimioterapice necesită precauții speciale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea de imatinib la femeile gravide. Cu toate acestea, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru făt nu este cunoscut. Imatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă se administrează în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

### Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât și metabolitul său activ se pot distribui în lapte, la om. Raportul concentrație în lapte/concentrație plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuție a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația totală în lapte a imatinibului și metabolitului său și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o

doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile care utilizează imatinib nu trebuie să alăpteze.

#### Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la șobolanii masculi și femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administrează imatinib privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții bărbați preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu imatinib trebuie să discute cu medicul lor.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta reacții adverse în timpul tratamentului cu imatinib, cum sunt amețeli, tulburări de vedere sau somnolență. De aceea, se recomandă prudență în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pacienții cu afecțiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase manifestări, confundabile din punct de vedere medical, care pot face dificilă evaluarea cauzei reacțiilor adverse, din cauza varietății simptomelor corelate cu boala de bază, progresia acesteia și administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

În studiile clinice efectuate la pacienții cu LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost observată la 2,4% dintre pacienții diagnosticați recent, la 4% dintre pacienții în fază cronică tardivă după eșecul tratamentului cu interferon, la 4% dintre pacienții în fază accelerată după eșecul tratamentului cu interferon și la 5% dintre pacienții în criză blastică după eșecul tratamentului cu interferon. În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST, tratamentul cu imatinib a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse determinate de medicament, la 4% dintre pacienți.

Reacțiile adverse au fost similare pentru toate indicațiile, cu două excepții. La pacienții cu LGC s-a observat un procent mai mare al mielosupresiei față de pacienții cu GIST, fapt determinat, probabil, de boala de bază. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC 7 pacienți (5%), sângerări gastrointestinale (3 pacienți), sângerări intratumorale (3 pacienți) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca localizarea tumorilor gastrointestinale să fi fost cauza sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale și tumorale pot fi grave și uneori letale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate ( $\geq 10\%$ ) în ambele situații au fost greață ușoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, mialgie, crampe musculare și erupții cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile și au fost descrise în principal ca edeme periorbitare sau edeme ale membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe și pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susținere sau prin reducerea dozei de imatinib.

Atunci când imatinibul a fost administrat în asociere cu doze mari de chemoterapice la pacienții LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, manifestată sub forma creșterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice și hiperbilirubinemie.

Diferitele reacții adverse cum sunt pleurezia, ascitele, edemul pulmonar și creșterea rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub numele comun de „retenție hidrică”. Aceste reacții adverse pot fi controlate, de obicei, prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib și prin administrarea de diuretice și alte măsuri terapeutice de susținere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viața pacientului, iar câțiva pacienți în criză blastică cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au indicat rezultate speciale privind siguranța.

#### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea



convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora prezentate în tabelul 1 au la bază principalele studii de înregistrare.

**Tabelul 1 Reacții adverse în studiile clinice**

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie <sup>1</sup> , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
Rare	Micoză
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Rare	Sindrom de liză tumorală
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
Frecvente	Pancitopenie, neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
Rare	Anemie hemolitică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Anorexie
Mai puțin frecvente	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
Rare	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
Rare	Stare de confuzie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee <sup>2</sup>
Frecvente	Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
Mai puțin frecvente	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite tremor, hemoragie cerebrală
Rare	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încetoșată
Mai puțin frecvente	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
Rare	Cataractă, glaucom, edem papilar
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Vertij, tinitus, surditate
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă <sup>3</sup> , edem pulmonar
Rare	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
<b>Tulburări vasculare<sup>4</sup></b>	
Frecvente	Eritem facial, hemoragie

Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, hematom, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse
Mai puțin frecvente	Revărsat pleural <sup>5</sup> , dureri faringolaringiene, faringită
Rare	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale <sup>6</sup>
Frecvente	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
Mai puțin frecvente	Stomatită, ulcerăție bucală, hemoragie gastrointestinală <sup>7</sup> , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
Rare	Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
Rare	Insuficiență hepatică <sup>8</sup> , necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
Frecvente	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipsudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
Rare	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie, artralgie, dureri osoase <sup>9</sup>
Frecvente	Tumefiere a articulațiilor
Mai puțin frecvente	Rigiditate articulară și musculară
Rare	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Mai puțin frecvente	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal
Rare	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Retenție de lichide și edeme, oboseală
Frecvente	Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
Mai puțin frecvente	Dureri toracice, stare generală de rău
<b>Investigații diagnostice</b>	
Foarte frecvente	Creștere ponderală
Frecvente	Scădere ponderală
Mai puțin frecvente	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei,

	creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Rare	Creștere a amilazemiei

<sup>1</sup> Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.

<sup>2</sup> Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.

<sup>3</sup> Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienți cu LGC transformată comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.

<sup>4</sup> Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC).

<sup>5</sup> Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC) comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.

<sup>6+7</sup> Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.

<sup>8</sup> Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.

<sup>9</sup> Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.

Au fost raportate următoarele tipuri de reacții adverse, în special în urma experienței după punerea pe piață a imatinibului. Acestea includ raportări de caz spontane, precum și evenimentele adverse grave din studiile în curs de desfășurare, programele de acces extinse, studiile de farmacologie clinică și studiile exploratorii pentru indicații neaprobate. Deoarece aceste reacții adverse provin din raportări de la o populație de mărime necunoscută, nu este întotdeauna posibil să se estimeze corect frecvența acestora sau să se stabilească o relație de cauzalitate cu expunerea la imatinib.

## Tabelul 2 Reacții adverse din raportările de după punerea pe piață

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Cu frecvență necunoscută	Hemoragie tumorală/necroză tumorală
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos	
Cu frecvență necunoscută	Edem cerebral
Tulburări oculare	
Cu frecvență necunoscută	Hemoragie vitroasă
Tulburări cardiace	
Cu frecvență necunoscută	Pericardită, tamponadă cardiacă
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Tromboză/embolie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență respiratorie acută <sup>1</sup> , boală interstițială pulmonară
Tulburări gastrointestinale	
Cu frecvență necunoscută	Ileus/ocluzie intestinală, perforație gastrointestinală, diverticulită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom eritrodizesteziac palmo-plantar
Cu frecvență necunoscută	Keratoză licheniformă, lichen plan
Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Necroză avasculară/necroză a șoldului
Cu frecvență necunoscută	Întârziere a creșterii la copii

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

## Valori anormale ale analizelor de laborator

### *Parametrii hematologici*

Citopeniile în LGC, în special neutropenia și trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvență mai mare la doze mari  $\geq 750$  mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvența neutropeniilor ( $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) și trombocitopeniilor (număr de trombocite  $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ) de grad 3 și 4 fiind de 4 și de 6 ori mai mare în criza blastică și faza accelerată (59-64% și 44-63% pentru neutropenie, respectiv trombocitopenie), comparativ cu pacienții diagnosticați recent în faza cronică a LGC (16,7% neutropenie și 8,9% trombocitopenie). În faza cronică a LGC recent diagnosticată, gradul 4 de neutropenie ( $\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) și trombocitopenie (număr de plachete  $< 10 \times 10^9/\text{l}$ ) a fost observat la 3,6%, respectiv  $< 1\%$  dintre pacienți. Durata mediană a episoadelor de neutropenie și trombocitopenie s-a situat, de regulă, între 2 și 3 săptămâni, respectiv între 3 și 4 săptămâni. De obicei, aceste evenimente pot fi controlate fie prin scăderea dozei, fie prin întreruperea tratamentului cu imatinib, dar în rare cazuri pot determina întreruperea permanentă a acestuia. La pacienții copii și adolescenți cu LGC cele mai frecvente efecte toxice observate au fost citopenii de gradul 3 sau 4, implicând neutropenie, trombocitopenie și anemie. Acestea apar, în general, în primele câteva luni ale tratamentului.

În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, anemia de gradul 3 și 4 a fost raportată la 5,4%, respectiv 0,7% dintre pacienți și, cel puțin la unii dintre acești pacienți, este posibil să fi fost determinată de sângerările gastrointestinale sau intratorale. Neutropenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 7,5%, respectiv la 2,7% dintre pacienți, iar trombocitopenia de gradul 3 la 0,7% dintre pacienți. La niciunul dintre pacienți nu a apărut trombocitopenie de gradul 4. Scăderea numărului de leucocite (NL) și neutrofile s-a observat în special în timpul primelor șase săptămâni de tratament, cu valori care ulterior rămân relativ stabile.

### *Parametrii biochimici*

Creșterea marcată a valorilor serice ale transaminazelor ( $< 5\%$ ) sau creșterea marcată a bilirubinemiei ( $< 1\%$ ) au fost observată la pacienții cu LGC și au fost controlate, de obicei, prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puțin de 1% dintre pacienții cu LGC. La pacienții cu GIST (studiu B2222), la 6,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alaninaminotransferază) și creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartataminotransferază) la 4,8% dintre pacienți. Creșterea bilirubinemiei a fost observată la mai puțin de 3% dintre pacienți.

Au existat cazuri de hepatită citolitică și colestatică și insuficiență hepatică; în unele cazuri, rezultatul a fost letal, inclusiv la un pacient căruia i se administrase o doză mare de paracetamol.

## **4.9 Supradozaj**

Experiența cu doze mai mari decât doza terapeutică recomandată este limitată. Cazuri izolate de supradozaj cu imatinib au fost raportate spontan și în literatura de specialitate. În caz de supradozaj, pacientul trebuie ținut sub observație și trebuie să se administreze tratament simptomatic adecvat. În general, rezultatul raportat în aceste cazuri a fost „ameliorat” sau „recuperat”. Evenimentele care au fost raportate la diferite valori de doze sunt următoarele:

### Adulți

1200-1600 mg (durata variază între 1 și 10 zile): greață, vărsături, diaree, erupții cutanate tranzitorii, eritem, edem, tumefiere, fatigabilitate, spasme musculare, trombocitopenie, pancitopenie, dureri abdominale, cefalee, apetit alimentar scăzut.

1800-3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

6400 mg (doză unică): un caz raportat în literatura de specialitate al unui pacient care a prezentat greață, vărsături, dureri abdominale, febră, edem facial, număr scăzut de neutrofile, valoare serică crescută a transaminazelor.

8-10 g (doză unică): au fost raportate vărsături și dureri gastrointestinale.

### Copii și adolescenți

Un pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 400 mg a prezentat vărsături, diaree și anorexie, iar un alt pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 980 mg a prezentat număr scăzut de leucocite și diaree.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitoare de protein-tirozin kinază, codul ATC: L01XE01

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă marcat Bcr-Abl tirozinkinaza la nivel celular *in vitro* și *in vivo*. Substanța activă inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice tinere la pacienții cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv.

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

#### Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

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

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

În studiul clinic, 38% dintre pacienți au avut vârstă  $\geq 60$  ani și 12% au avut vârstă  $\geq 70$  ani.

*Criza blastică mieloidă*: au fost incluși 260 pacienți cu criză blastică mieloidă. Dintre aceștia 95 (37%) au fost tratați anterior cu chimioterapice, fie pentru faza accelerată, fie pentru criza blastică („pacienți tratați anterior”), în timp ce 165 (63%) nu au fost tratați („pacienți netratați”). Primii 37 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 223 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienți au prezentat un răspuns hematologic (36% dintre pacienții netratați anterior și 22% dintre pacienții tratați anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu doza de 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu doza de 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ).

Durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii pentru pacienții netratați și tratați anterior a fost de 7,7 luni, respectiv de 4,7 luni.

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

**Tabelul 3 Răspunsul la pacienții adulți cu LGC, din studiu**

	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică mieloidă (n=260)
	% de pacienți (ÎI 95%)
Răspuns hematologic <sup>1</sup> Răspuns hematologic complet (RHC)	31% (25,2-36,8) 8%
Absența semnelor de leucemie (ASL)	5%
Revenire la faza cronică (RFC)	18%
Răspuns citogenetic major <sup>2</sup> Complet (Confirmat <sup>3</sup> ) [ÎI 95%] Parțial	15% (11,2-20,4) 7% (2%) [0,6-4,4] 8%
<p><sup>1</sup><b>Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după <math>\geq 4</math> săptămâni):</b>  RHC: în studiul 0102 [<math>\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math>, număr de plachete <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math>, fără blaști în sânge, blaști în MH <math>&lt; 5\%</math> și fără boli extramedulare]  ASL: aceleași criterii ca pentru RHC, dar <math>\text{NAN} \geq 1 \times 10^9/\text{l}</math> și număr de plachete <math>\geq 20 \times 10^9/\text{l}</math>  RFC <math>&lt; 15\%</math> blaști în MH și SP, <math>&lt; 30\%</math> blaști+promielocite în MH și SP, <math>&lt; 20\%</math> bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului.  MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic</p> <p><sup>2</sup><b>Criterii de răspuns citogenetic:</b>  Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1-35%)</p> <p><sup>3</sup> Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.</p>	

*Copii și adolescenți*: un total de 26 pacienți copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani, diagnosticați fie cu LGC în fază cronică (n=11), fie cu LGC în criză blastică sau cu leucemii acute cu Ph+ (n=15) au fost înrolați într-un studiu de fază I, care a implicat creșterea dozelor. Aceasta a fost o populație de pacienți intens tratată anterior, la 46% dintre aceștia fiind efectuat anterior transplant de măduvă osoasă iar la 73% dintre aceștia s-a administrat chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienții au fost tratați cu imatinib în doze de 260 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=7) și 570 mg/m<sup>2</sup> și zi (n=5). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) s-a obținut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parțial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienți copii și adolescenți cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu doza de imatinib 340 mg/m<sup>2</sup> și zi, fără întreruperi, în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii și adolescenți nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La

majoritatea pacienților la care s-a obținut RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Farmacocinetica imatinibului

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

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie pentru imatinib este de 98%. A existat o mare variabilitate interindividuală a valorilor ASC ale imatinibului după o doză administrată oral. Atunci când medicamentul se administrează cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere cu 11% a  $C_{max}$  și prelungire a  $t_{max}$  cu 1,5 ore), cu o mică scădere a ASC (7,4%), comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Efectul unei intervenții chirurgicale gastrointestinale în antecedente asupra absorbției medicamentului nu a fost investigat.

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

Imatinibul și metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă ( $ASC_{(0-48ore)}$ ). Diferența de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliți minori.

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 care catalizează biotransformarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) și fluconazolul ( $CI_{50}$  118  $\mu$ M) au demonstrat inhibarea metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

*In vitro*, imatinibul s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4/5. Valorile  $K_i$  în microzomii hepatice la om au fost de 27, 7,5, respectiv 7,9  $\mu$ mol/l. Concentrațiile plasmatice maxime ale imatinibului la pacienți sunt de 2-4  $\mu$ mol/l, în consecință fiind posibilă inhibarea metabolizării mediate de CYP2D6 și/sau CYP3A4/5 a medicamentelor administrate concomitent. Imatinib nu a interferat cu biotransformarea 5-fluorouracil, dar a inhibat metabolizarea paclitaxelului ca rezultat al inhibării competitive a CYP2C8 ( $K_i = 34,7$   $\mu$ M). Această valoare a  $K_i$  este mult mai mare decât concentrațiile plasmatice de imatinib previzibile la pacienți, ca urmare, nefiind de așteptat nicio interacțiune în cazul administrării concomitente a imatinibului fie cu 5-fluorouracil, fie cu paclitaxel.

### Eliminare

Pe baza eliminării compusului (compușilor) după administrarea unei doze orale de imatinib marcat cu  $^{14}C$ , aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) și

în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în fecale), restul fiind metabolizi.

#### Farmacocinetica în plasmă

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

#### Farmacocinetica la pacienții cu GIST

La pacienții cu GIST expunerea la starea de echilibru a fost de 1,5 ori mai mare decât cea observată la pacienții cu LGC la aceeași doză (400 mg pe zi). Pe baza analizei preliminare populaționale la pacienții cu GIST, au fost identificate trei variabile (albumina, NL și bilirubina) care au o relație semnificativă static cu farmacocinetica imatinibului. Valorile scăzute ale albuminemiei au determinat un clearance scăzut (Cl/f); iar creșterea NL a dus la o reducere a Cl/f. Cu toate acestea, aceste asocieri nu sunt suficient de mari pentru a justifica ajustarea dozei. La această populație de pacienți, prezența metastazelor hepatice ar putea determina insuficiență hepatică și scăderea metabolizării.

#### Farmacocinetica populațională

Pe baza analizelor de farmacocinetice populaționale la pacienții cu LGC, s-a observat o influență mică a vârstei pacienților asupra volumului de distribuție (creștere cu 12% la pacienții > 65 ani). Această modificare nu este considerată semnificativă clinic. Efectul greutatei corporale asupra clearance-ului imatinibului este următorul: pentru un pacient cu greutatea de 50 kg este anticipat un clearance mediu de 8,5 l/oră, în timp ce pentru un pacient cu greutatea de 100 kg clearance-ul va crește la 11,8 l/oră. Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru justifica ajustarea dozei în funcție de greutate. Sexul nu influențează cinetica imatinibului.

#### Farmacocinetica la copii și adolescenți

Ca și la pacienții adulți, imatinibul a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți din ambele studii, de fază I și fază II. La copii și adolescenți, administrarea unor doze de 260 mg/m<sup>2</sup> și zi, respectiv 340 mg/m<sup>2</sup> și zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC<sub>(0-24)</sub> în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea zilnică de doze repetate.

#### Insuficiența funcțiilor unor organe

Imatinibul și metabolizii săi nu se excretă în proporție semnificativă pe cale renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată par să prezinte o expunere plasmatică mai mare decât pacienții cu funcție renală normală. Creșterea este de aproximativ 1,5 – 2 ori, corespunzând unei creșteri de 1,5 ori a concentrației plasmatice a AGP, de care imatinibul este puternic legat. Clearance-ul imatinibului liber este similar, probabil, la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu funcție renală normală, deoarece excreția renală reprezintă doar o cale minoră de eliminare a imatinibului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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



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

La maimuțele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea și dilatarea focală a tubulilor renali și nefroză tubulară. Creșterea uremiei și creatininemiei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La șobolan, hiperplazia epitelului de tranziție în papila renală și în vezica urinară a fost observată la doze  $\geq 6$  mg/kg într-un studiu cu durata de 13 săptămâni, fără modificări ale parametrilor plasmatici sau urinari. În timpul tratamentului cronic cu imatinib a fost observată o creștere a frecvenței infecțiilor oportuniste.

Într-un studiu cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuțe, nu a fost stabilit NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacții adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă administrată la om de 800 mg, raportată la suprafața corporală. Tratamentul a determinat agravarea infecției malarice, în general supresată la aceste animale.

Imatinib nu a fost considerat genotoxic când a fost testat *in vitro* pe celule bacteriene (testul Ames), *in vitro* pe celule de mamifere (limfom de șoarece) și *in vivo* prin testul micronucleilor la șobolan. Efecte genotoxice pozitive au fost obținute pentru imatinib la un test *in vitro* efectuat pe celule de mamifere (ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberație cromozomială) în prezența activării metabolice. Doi produși intermediari din procesul de fabricație, care sunt prezenți și în produsul final, sunt pozitivi pentru mutagenitate în testul Ames. Unul din acești produși intermediari a fost, de asemenea, pozitiv în testul limfomului de șoarece.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani masculi, tratați timp de 70 zile înaintea împerecherii, greutatea testiculelor și epididimului, precum și procentul de mobilitate al spermatozoizilor au scăzut la doza de 60 mg/kg, aproximativ egală cu doza clinică maximă administrată la om de 800 mg pe zi, raportată la suprafața corporală. Aceasta nu a fost observată la doze  $\leq 20$  mg/kg. O reducere ușoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine la doze administrate oral  $\geq 30$  mg/kg. Când femelele de șobolan au fost tratate timp de 14 zile înainte de împerechere și până în ziua a 6-a de gestație, nu a fost observat niciun efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de șobolan s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă și un număr redus de fete vii. Aceasta nu s-a observat la doze  $\leq 20$  mg/kg.

Într-un studiu efectuat la șobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fete născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația urmașilor  $F_1$ , la aceeași doză, greutatea corporală medie a fost scăzută de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în grupul de moștenitori  $F_1$  nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele cât și pentru generația  $F_1$ , a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

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

Într-un studiu cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 și 60 mg/kg și zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevității masculilor la doze de 60 mg/kg și zi și a femelelor la  $\geq 30$  mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie

cronică progresivă (femele) și papilom glandular prepuțial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificările neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuțială și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroide, glandele suprarenale și stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg pe zi, respectiv doza de 800 mg pe zi și de 0,4 ori expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoamele intestinului subțire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg pe zi, respectiv doza de 800 mg pe zi și de 1,2 ori expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg și zi.

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu:

Celuloză microcristalină (E460)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Povidonă (E1201)

Crospovidonă (TipA)(E1201)

Dioxid de siliciu coloidal

Stearat de magneziu (E572)

Film:

Hipromeloză (E464)

Macrogol 400

Talc (E553b)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PE-PVDC/aluminiu

Cutii conținând 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 comprimate filmate

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alvogen IPCo S.àr.l.  
5, Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg  
Luxemburg

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI(ILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5297/2013/01-02-03-04-05-06-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare- Ianuarie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2013