



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Glenmark 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 excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Glenmark 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 interferon-alfa, sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- pacienților adulți cu LGC Ph+ în criză blastică.
- pacienților adulți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractoră, în monoterapie.
- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Rα.

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

Imatinib Glenmark este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.



- tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
- tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratament chirurgical.

La pacienții adulți, adolescenți și copii, eficacitatea imatinibului în LCG se bazează pe frecvențele totale de răspunsuri hematologic și citogenetic și pe supraviețuirea fără progresie a bolii, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS și GIST inoperabile și/sau metastatice, precum și pe supraviețuirea fără recidivă în cazul GIST cu tratament adjuvant. La pacienții cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei FCDP-R, experiența utilizării imatinib este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepția pacienților nou diagnosticați cu LCG în fază cronică, 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 și sarcoame maligne, după cum este adekvat.

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

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritațiilor gastro-intestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată divizat, adică 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate, comprimatele pot fi dizolvate într-un pahar cu apă plată sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie introdus într-un volum adekvat 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 (comprimatelor).

Doza în LGC la pacienții adulți în criză blastică

Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LGC în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaști $\geq 30\%$ 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.

La pacienții în criză blastică, 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: progresia 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 (mg/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 dimineață 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 vârstă sub 2 ani.

La copii și adolescenți, poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 340 mg/m^2 pe zi la 570 mg/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.

Doza în LLA Ph+

Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LLA Ph+.
Experții hematologici în controlul acestei boli trebuie să supravegheze tratamentul de-a lungul tuturor etapelor de îngrijire.

Schema de tratament: Pe baza datelor existente, imatinib s-a dovedit eficace și sigur la pacienții nou diagnosticați cu LLA Ph+ atunci când este administrat în doză de 600 mg pe zi în asociere cu chimioterapie, în faza de inducție, fazele de consolidare și de întreținere ale chimioterapiei (vezi pct. 5.1).
Durata tratamentului cu Imatinib Glenmark poate varia în funcție de programul de tratament selectat, dar, în general, expuneri prelungite la Imatinib Glenmark au avut rezultate mai bune.

Pentru pacienții adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractoră, monoterapia cu Imatinib Glenmark în doză de 600 mg pe zi este sigură, eficace și poate fi administrată până la progresia bolii.

Doza în MDS/MPD

Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu MDS/MPD.

Durata tratamentului: În singurul studiu clinic realizat până în prezent, tratamentul cu imatinib a fost continuat până s-a produs progresia bolii (vezi pct. 5.1). În momentul analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 47 luni (24 zile – 60 luni).

Doza în SHE/LEC

Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 100 mg pe zi pentru pacienții adulți cu SHE/LEC.

O creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul continuă să obțină beneficii.

Doza în GIST

Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu GIST maligne inoperabile și/sau metastatice.

Există date limitate despre efectul creșterii dozei de la 400 mg la 600 mg sau la 800 mg la pacienții la care există progresie la doză mai mică (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului: În studiile clinice la pacienții cu GIST, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. În momentul realizării analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 7 luni (de la 7 zile la 13 luni). Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns nu a fost investigat.



Doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 400 mg pe zi pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți în urma rezecției GIST. Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susținere a acestei indicații a fost de 36 luni (vezi pct. 5.1).

Doza în PDFS

La pacienții adulți cu PDFS, doza recomandată de Imatinib Glenmark este de 800 mg pe zi.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

Dacă în timpul utilizării Imatinib Glenmark 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 plasmatiche ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatic sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinib Glenmark trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatiche ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și valorile serice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN. Tratamentul cu Imatinib Glenmark poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la 340 mg/m² și zi la 260 mg/m² 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:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Imatinib Glenmark se întrerupe până când NAN $> 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $> 75 \times 10^9/l$.2. Tratamentul cu Imatinib Glenmark se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe).
Faza cronică a MDS/MPD și GIST (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Imatinib Glenmark se întrerupe până când NAN $> 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $> 75 \times 10^9/l$.2. Tratamentul cu Imatinib Glenmark se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe).3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Glenmark la doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LGC la copii și adolescenti	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu Imatinib Glenmark se întrerupe până



(la doza de 340 mg/m^2)	plachete $< 50 \times 10^9/\text{l}$	când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Tratamentul cu Imatinib Glenmark se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/\text{l}$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Glenmark la doza redusă de 260 mg/m^2 .
LGC în criză blastică și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Glenmark 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 Imatinib Glenmark până când NAN $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, 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^2)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Glenmark la 260 mg/m^2 . 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m^2 . 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imatinib Glenmark până



		când NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/l$, apoi tratamentul se reia cu doza de $200 \text{ mg}/m^2$.
PDFS (la doza de 800 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Imatinib Glenmark se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Tratamentul cu Imatinib Glenmark se reia la doza de 600 mg.3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Glenmark la doza redusă de 400 mg.

NAN = număr absolut de neutrofile

^a 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 vârstă sub 2 ani (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată privind utilizarea la copii cu LLA Ph+ și foarte limitată privind utilizarea la copii cu MDS/MPD, PDFS, GIST și SHE/LEC.

Siguranța și eficacitatea imatinib la copii și adolescenți cu MDS/MPD, PDFS, GIST and SHE/LEC cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite în studii clinice. Datele disponibile publicate până în prezent sunt sintetizate la punctul 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

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 bilirubinemia 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: Pacienților cu disfuncție renală sau care efectuează sedințe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi, ca doză inițială. Cu toate acestea, se recomandă precauție la acești pacienți. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi 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 vîrsta 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 administreză concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când se administreză imatinib concomitent cu inhibitori de protează, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, quinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de imatinib și medicamente inductoare ale CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoïnă, 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 hepatic și numai 13% din excreție se realizează pe cale renală. La pacienții cu disfuncție hepatică (usoară, moderată sau severă), hemogramele periferice și valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Trebuie avut în vedere 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 necroza 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 prudentă 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) cu infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, au fost asociate cu degranularea celulelor SHE, cazuri izolate de soc 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 recombinări ale genei FCDP-R 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 sângeare 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 plasmatici 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 plasmatici 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 Imatinib Glenmark (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: inhibitori de protează cum sunt indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungice azolice, inclusiv ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; anumite macrolide cum sunt eritromicină, claritromicină și telitromicină) 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 repetitive 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 enzimatic (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, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanyl, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel și chinidină). 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.).

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariție a sângeșării asociate cu utilizarea imatinib (de exemplu, hemoragie), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în locul derivatelor cumarinice cum este warfarina.

In vitro, imatinibul inhibă activitatea izoenzimei CYP2D6 a citocromului P450 la concentrații plasmatiche 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% (în 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 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 administreză în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vîrstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficace 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 şobolanii masculi și femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administreză 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 capacitatei 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 sau tulburări de vedere. 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 metastatic, au avut săngerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC 7 pacienți (5%), săngerări gastrointestinale (3 pacienți), săngerări intratumorale (3 pacienți) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca localizarea tumorilor gastrointestinale să fi fost cauza săngerărilor 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 foarte 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 hepatic 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

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
Rare	Micoză
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	
Rare	Sindrom de liză tumorală
Tulburări hematologice și limfatiche	
Foarte frecvente	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
Frecvente	Pancitopenie, neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
Rare	Anemie hemolitică
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Mai puțin frecvente	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
Rare	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
Rare	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee ²
Frecvente	Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
Mai puțin frecvente	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite Wittmaack-Ekbom tremor, hemoragie cerebrală
Rare	Creștere a presiunii intracraniene, convulsiile, nevrită optică
Tulburări oculare	
Frecvente	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
Rare	Cataractă, glaucom, edem papilar
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertj, tinitus, surditate
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , edem pulmonar
Rare	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
Tulburări vasculare⁴	
Frecvente	Eritem facial, hemoragie
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, hematom, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse



Mai puțin frecvente	Revărsat pleural ⁵ , dureri faringolaringiene, faringită
Rare	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale ⁶
Frecvente	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
Mai puțin frecvente	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
Rare	Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatic
Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
Rare	Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
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, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclastie, 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)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie, artralgie, dureri osoase ⁹
Frecvente	Tumefiere a articulațiilor
Mai puțin frecvente	Rigiditate articulară și musculară
Rare	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței mișcărilor
Tulburări ale aparatului genital și sănului	
Mai puțin frecvente	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglaři ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sănilor, edem scrotal
Rare	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
Frecvente:	Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
Mai puțin frecvente:	Dureri toracice, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Creștere ponderală
Frecvente	Scădere ponderală
Mai puțin frecvente	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmaticice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmaticice a lactat-dehidrogenazei,



	creștere a concentrației plasmatici a fosfatazei alcaline
Rare	Creștere a amilazemiei

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

² Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.

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

⁴ 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).

⁵ Revârsatul 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.

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

⁸ Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.

⁹ 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 neaprobată. 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	Şoc 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 ¹ , boală interstitională pulmonară
Tulburări gastrointestinale	
Cu frecvență necunoscută	Ileus/ocluzie intestinală, perforație gastrointestinală, diverticulită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom eritrodizestezic 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 ≥ 750 mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvența neutropeniilor ($NAN < 1,0 \times 10^9/l$) și trombocitopeniilor (număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$) 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 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$) și trombocitopenie (număr de plachete $< 10 \times 10^9/l$) 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 metastatic, 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 sângeările gastrointestinale sau intratumorale. 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 sase 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 observate 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 colestatischă și insuficiență hepatică; în unele cazuri, rezultatul a fost fatal, inclusiv la un pacient căruia i se administrase o doză mare de paracetamol.

4.9 Supradoxaj

Experiența cu doze mai mari decât doza terapeutică recomandată este limitată. Cazuri izolate de supradoxaj cu imatinib au fost raportate spontan și în literatura de specialitate. În caz de supradoxaj, 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:



Adulti

1200-1600 mg (durata variază între 1 și 10 zile): greață, vârsături, 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 plasmatice 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, vârsături, dureri abdominale, febră, edem facial, număr scăzut de neutrofile, valoare serică crescută a transaminazelor.
8-10 g (doză unică): au fost raportate vârsături și dureri gastrointestinale.

Copii și adolescenți

Un pacient de sex masculin cu vîrstă de 3 ani expus la o doză unică de 400 mg a prezentat vârsături, diaree și anorexie, iar un alt pacient de sex masculin cu vîrstă 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 sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creștere placetar (FCDP), FCDP-R și din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, și inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP și FCS. *In vitro*, imatinib inhibă proliferarea și induce apoptoza în celulele tumorale stromale gastrointestinale (GIST), care exprimă o mutație activatoare a *kit*-ului. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecință a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza MDS/MPD, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară condusă de activitatea neregulată a FCDP-R și Abl kinazei.



Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvențele totale de răspunsuri hematologic și citogenetic 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 LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), 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 inclusi 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 nef tratați”). 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 evaluare a eficacității 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 realizat un răspuns hematologic (36% dintre pacienții nef tratați 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 nef tratați 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 (I ¹ 95%)
Răspuns hematologic ¹	31% (25,2-36,8)
Răspuns hematologic complet (RHC)	8%
Absență a semnelor de leucemie (ASL)	5%
Revenire la faza cronică (RFC)	18%
Răspuns citogenetic major ²	15% (11,2-20,4)
Complet (Confirmat ³) [I ¹ 95%]	7% (2%) [0,6-4,4]
Partial	8%



¹Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):

RHC: în studiu 0102 [NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, număr de placete $\geq 100 \times 10^9/l$, fără blaști în sânge, blaști în MH < 5% și fără boli extramedulare]

ASL: Aceleași criterii ca pentru RHC, dar NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ și număr de placete $\geq 20 \times 10^9/l$

RFC < 15% blaști în MH și SP, < 30% blaști+promielocite în MH și SP, < 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului

MH = măduva hematopoietică

SP = sânge periferic

²Criterii de răspuns citogenetic:

Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% metafaze Ph+), parțial (1-35%)

³Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.

Copii și adolescenți: un total de 26 pacienți copii și adolescenți cu vârstă < 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/m² și zi (n = 5), 340 mg/m² și zi (n = 9), 440 mg/m² și zi (n = 7) și 570 mg/m² și zi (n = 5). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) au 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/m² 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 luniile 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).

Studii clinice în LLA Ph+

LLA Ph+ nou diagnosticată: Într-un studiu controlat (ADE10) al imatinibului comparativ cu inducția chimioterapeutică la 55 pacienți nou diagnosticați cu vârstă de 55 ani sau peste, imatinibul utilizat ca singur medicament a indus o rată semnificativ mai mare de răspuns hematologic complet comparativ cu chimioterapia (96,3% comparativ cu 50%; p = 0,0001). Când s-a administrat tratament de salvare cu imatinib la pacienții care nu au răspuns sau au răspuns puțin la chimioterapie, 9 pacienți (81,8%) din 11 au obținut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripțiilor bcr-abl la pacienții tratați cu imatinib comparativ cu brațul cu chimioterapie după 2 săptămâni de tratament (p = 0,02). Tuturor pacienților li s-a administrat imatinib și chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 5) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe la 8 săptămâni. După cum era de așteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata remisiunii, supraviețuirea fără boală sau supraviețuirea totală, deși



pacienții cu răspuns molecular complet și care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii ($p = 0,01$), cât și pentru supraviețuirea fără boală ($p = 0,02$).

Rezultatele observate în cadrul unei populații de 211 pacienți nou diagnosticați cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 și AUS01) sunt în concordanță cu rezultatele descrise anterior. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducție (vezi tabelul 4) au condus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienți evaluabili) și o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienți evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienți evaluabili). Supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea totală (ST) a depășit constant 1 an și au fost superioare, în două studii (AJP01 și AUS01), verificări istorice (SFB $p < 0,001$; ST $p < 0,0001$).

Tabelul 4 Tratamentul chimoterapeutic utilizat în asociere cu imatinib

Studiul ADE10

Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisiei	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² i.v.(1 oră) ziua 1; C-Ara 60 mg/m ² i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/ m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5

Studiul AAU02

Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1000 mg/m ² /12 ore i.v.(3 ore), zilele 1-4; mitoxantronă 10 mg/m ² i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1

Studiul ADE04

Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; daunorubicină 45 mg/m ² i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/m ² i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; vindesină 3 mg/m ² i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1; etopozidă 250 mg/m ² i.v. (1 oră) zilele 4-5; C-Ara 2x 2 g/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5

Studiul AJP01

Tratament de inducție	CF 1,2 g/m ² i.v. (3 ore), ziua 1; daunorubicină 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-3; vincristină 1,3 mg/m ² i.v., zilele 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m ² și zi oral
-----------------------	---



Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/m ² i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/m ² i.v., ziua 1; prednisolon 60 mg/m ² oral, zilele 1-5

Studiul AUS01

Tratament de inducție-consolidare	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; doxorubicină 50 mg/m ² i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m ² i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)
Întreținere	VCR 2 mg i.v. lunar, timp de 13 luni; prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni

Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.

C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosfamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurină VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos

LLA Ph+ recidivantă/refractară: Atunci când imatinibul a fost administrat în monoterapie la pacienții cu LLA Ph+ recidivantă/refractară, a condus, la 53 din 411 pacienți evaluabili în ceea ce privește răspunsul, la o rată de răspuns hematologic de 30% (9% complet) și la o rată de răspuns citogenetic major de 23%. (De remarcat, că din 411 pacienți, 353 au fost tratați într-un program de acces extins, fără a fi colectate datele inițiale de răspuns). Timpul median până la progresie în populația totală de 411 pacienți cu LLA Ph+ recidivantă/refractară a fost cuprins între 2,6 și 3,1 luni și mediana supraviețuirii totale la cei 401 pacienți evaluabili a fost cuprinsă între 4,9 și 9 luni. Datele au fost similare în cadrul re-analizei pentru a include numai acei pacienți cu vârstă de 55 ani sau peste.

Studii clinice în MDS/MPD

Experiența utilizării imatinib în această indicație este foarte limitată și se bazează pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supraviețuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți care suferă de boli cu potențial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. Acest studiu a inclus 7 pacienți cu MDS/MPD care au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi. Trei pacienți au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parțial (RHP). În momentul analizei inițiale, trei din cei patru pacienți detectați cu recombinări ale genei FCDP-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC și 1 RHP). Vârstă acestor pacienți a fost cuprinsă între 20 și 72 ani. De asemenea, alți 24 pacienți cu MDS/MPD au fost raportați în 13 publicații. 21 pacienți au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi, în timp ce ceilalți 3 pacienți au fost tratați cu doze mai mici. La unsprezece pacienți, au fost detectate recombinări ale genei FCDP-R, 9 din aceștia obținând un RHC și 1 RHP. Vârstă acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 79 ani. Într-o publicație recentă, informații actualizate de la 6 din acești 11 pacienți au arătat că toți acești pacienți au rămas în remisiune citogenetică (interval 32-38 luni). Aceeași publicație a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienți cu MDS/MPD cu recombinări ale genei FCDP-R (5 pacienți din studiu B2225). Acești pacienți au fost tratați cu imatinib un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din acești pacienți, urmărirea depășește acum 4 ani. Unsprezece pacienți au obținut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anomalităților citogenetice și o scădere sau dispariție a transcriptiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost susținute un timp median de 49 luni (interval 19-60), respectiv, 47 luni (interval 16-59). Rata totală a supraviețuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25-234). În general, administrarea imatinib la pacienții fără translocație genetică nu a dus la nicio ameliorare.



Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii cu MDS/MPD. În 4 publicații au fost raportati cinci (5) pacienți cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m² zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți care suferă de boli care pun viața în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. În acest studiu, 14 pacienți cu SHE/LEC au fost tratați cu 100 mg până la 1000 mg imatinib pe zi. Alți 162 pacienți cu SHE/LEC, raportați în 35 cazuri și serii de cazuri publicate, au fost tratați cu imatinib în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalitățile citogenetice au fost evaluate la 117 din populația totală de 176 pacienți. La 61 din acești 117 pacienți, s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα. Alți patru pacienți cu SHE au fost identificați ca fiind FIP1L1-FCDP-Rα-pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toți cei 65 pacienți care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα au obținut un RHC susținut timp de mai multe luni (interval de la 1+ la 44+ luni controlate în momentul raportării). După cum s-a raportat într-o publicație recentă, 21 din acești 65 pacienți au obținut, de asemenea, o remisiune moleculară completă cu o urmărire mediană de 28 luni (interval 13-67 luni). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 25 și 72 ani. Suplimentar, au fost raportate de către investigatori cazuri de ameliorări ale simptomatologiei și ale anormalităților disfuncționale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, al țesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/țesutului conjunctiv/aparatului vascular și tractului gastrointestinal.

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. În 3 publicații au fost raportati trei (3) pacienți cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 ani și 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg zilnic sau în doze variind între 200 și 400 mg zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau molecular complet.

Studii clinice în GIST inoperabile și/sau metastatic

Un studiu de fază II, deschis, randomizat, necontrolat, multinațional s-a desfășurat la pacienți cu tumorii stromale gastrointestinale (GIST) inoperabile sau maligne metastatic. În acest studiu au fost inclusi și randomizați 147 pacienți care au fost tratați fie cu 400 mg, fie cu 600 mg pe care orală, o dată pe zi, timp de până la 36 luni. Acești pacienți au avut vârstă între 18 și 83 ani și au prezentat diagnostic patologic de GIST maligne cu Kit-pozitiv care au fost inoperabile și/sau metastatic. Imunohistochimia a fost efectuată de obicei cu anticorpi Kit (A-4502, antisér polyclonal de iepure, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) conform analizei prin metoda care utilizează un complex peroxidază-biotină-avidină după marcarea antigenică.

Proba principală de eficacitate s-a bazat pe ratele răspunsului obiectiv. A fost necesar ca tumorile să fie măsurabile la cel puțin o localizare, iar caracterizarea răspunsului s-a bazat pe criteriile Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5 Răspunsul cel mai bun al tumorii în studiul STIB2222 (GIST)

Răspunsul cel mai bun	Toate dozele (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Răspuns complet	1 (0,7)
Răspuns parțial	98 (66,7)
Boală stabilă	23 (15,6)
Boală progresivă	18 (12,2)



Neevaluabil	5 (3,4)
Necunoscut	2 (1,4)

Între cele două grupuri de pacienți tratați cu doze diferite nu s-a semnalat nici o diferență în ceea ce privește procentele de răspuns. Un număr semnificativ de pacienți care au fost în faza stabilă a bolii în momentul analizei interimare au obținut un răspuns parțial la tratament mai îndelungat (urmărire mediană de 31 luni). Timpul median de răspuns a fost de 13 săptămâni (I^{er} 95% 12-23). Timpul median până la eșecul tratamentului la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 122 săptămâni (I^{er} 95% 106-147), în timp ce la toată populația studiului a fost de 84 săptămâni (I^{er} 95% 71-109). Supraviețuirea totală mediană nu a fost atinsă. Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii după urmărire de 36 luni este de 68%.

În două studii clinice (studiul B2222 și un studiu intergrup S0033), doza zilnică de imatinib a fost crescută la 800 mg la pacienții cu progresia bolii la doze zilnice mai mici de 400 mg sau 600 mg. Doza zilnică a fost crescută la 800 mg la un total de 103 pacienți; 6 pacienți au obținut un răspuns parțial și 21 au obținut stabilizarea bolii lor după creșterea dozei, cu un beneficiu clinic total de 26%. Din datele de siguranță disponibile, creșterea dozei la 800 mg pe zi la pacienții cu progresia bolii la doze mai mici de 400 mg sau 600 mg pe zi nu pare să afecteze profilul de siguranță al imatinib.

Studiul clinic privind GIST cu tratament adjuvant

În cadrul tratamentului adjuvant, imatinib a fost investigat într-un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, pe termen lung, placebo controlat (Z9001) la care au luat parte 773 pacienți. Vârstă acestor pacienți a variat de la 18 la 91 de ani. Au fost inclusi pacienți care aveau un diagnostic histologic de GIST primară cu expresia proteinei Kit determinată prin imunochimie și o mărime a tumorii ≥ 3 cm ca dimensiune maximă, cu rezecție generală completă a tumorii GIST primare în decurs de 14-70 zile înainte de înregistrare. După rezecția tumorii GIST primare, pacienții au fost randomizați într-unul din cele două brațe: imatinib la 400 mg pe zi sau placebo echivalent timp de un an.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR), definită ca timpul de la data randomizării până la data recidivei sau a decesului de orice cauză.

Imatinib a prelungit semnificativ SFR, 75% din pacienți neprezentând recidive după 38 de luni în grupul tratat cu imatinib față de 20 de luni în grupul cu placebo (intervale de încredere 95%, [30 - neestimabil]; respectiv, [14 - neestimabil]); (rata riscului = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). După un an, SFR generală era semnificativ superioară pentru imatinib (97,7%) față de placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Riscul de recidivă a fost astfel redus cu aproximativ 89% în grupul tratat cu imatinib comparativ cu placebo (rata riscului = 0,113 [0,049-0,264]).

Riscul de recidivă la pacienții care au suferit o rezecție chirurgicală a tumorii GIST primare a fost evaluat retrospectiv pe baza următorilor factori de prognostic: mărimea tumorii, indicele mitotic, localizarea tumorii. Au fost disponibile date privind indicele mitotic pentru 556 din cei 713 pacienți care au format populația în intenție de tratament (ITT). Rezultatele analizelor subgrupurilor conform clasificărilor riscurilor ale United States National Institutes of Health (Institutile Naționale de Sănătate ale Statelor Unite - NIH) și Armed Forces Institute of Pathology (Institutul de Patologie al Forțelor Armate - AFIP) sunt indicate în tabelul 6. Nu s-au observat beneficii în grupurile cu risc mic și foarte mic. Nu s-au observat beneficii privind supraviețuirea totală.

Tabelul 6 Sinteza analizelor SFR din studiul Z9001 conform clasificărilor riscurilor NIH și AFIP

Criterii de risc	Nivel de risc	% din pacienți	Nr. de evenimente/Nr. de pacienți	Rata globală a riscului (interval de	Rate SFR (%)



			Imatinib față de placebo	Încredere 95%)*	12 luni	24 luni
					Imatinib față de placebo	Imatinib față de placebo
NIH	Mic	29,5	0/86 față de 2/90	NE	100 față de 98,7	100 față de 95,5
	Intermediar	25,7	4/75 față de 6/78		100 față de 94,8	97,8 față de 89,5
	Mare	44,8	21/140 față de 51/127		94,8 față de 64,0	80,7 față de 46,6
AFIP	Foarte Mic	20,7	0/52 față de 2/63	NE	100 față de 98,1	100 față de 93,0
	Mic	25,0	2/70 față de 0/69		100 față de 100	97,8 față de 100
	Moderat	24,6	2/70 față de 11/67		97,9 față de 90,8	97,9 față de 73,3
	Mare	29,7	16/84 față de 39/81		98,7 față de 56,1	79,9 față de 41,5

* Întreaga perioadă de urmărire; NE – Nu se poate estima

Un al doilea studiu multicentric, deschis, de fază III (SSG XVIII/AIO) a comparat tratamentul cu imatinib 400 mg/zi, cu durata de 12 luni cu tratamentul cu durata de 36 luni la pacienți după rezecția chirurgicală a GIST și care prezintă următoarele: diametrul tumorii > 5 cm și indice mitotic > 5/50 câmpuri microscopice de mare putere (HPF); sau diametrul tumorii > 10 cm și orice indice mitotic sau tumoră de orice dimensiuni cu indice mitotic > 10/50 HPF sau tumoră ruptă în cavitatea peritoneală. A existat un total de 397 pacienți care au consumat să participe la studiu și care au fost randomizați în cadrul studiului (199 pacienți în brațul de tratament cu durată de 12 luni și 198 pacienți în brațul de tratament cu durată de 36 de luni), vârstă mediană a fost de 61 ani (interval 22 până la 84 ani). Timpul median de urmărire a fost de 54 luni (de la data randomizării până la data centralizării datelor), cu un total de 83 luni între primul pacient randomizat și data centralizării datelor.

Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără recurență bolii (SRB), definită ca intervalul de timp de la data randomizării la data recurenței bolii sau deces din orice cauză.

Tratamentul cu imatinib cu o durată de treizeci și șase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supraviețuire fără recurență bolii comparativ cu tratamentul cu imatinib cu durată de 12 luni (cu rata globală a riscului (RR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabelul 7, figura 1).

În plus, tratamentul cu imatinib cu o durată de treizeci și șase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supraviețuire totală (ST) comparativ cu tratamentul cu imatinib cu o durată de 12 luni (RR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabelul 7, figura 2).

Durata mai lungă a tratamentului (> 36 luni) poate întârzierea apariția altor recurențe; cu toate acestea, impactul acestor date asupra supraviețuirii totale rămâne necunoscut.

Numărul total de decese a fost de 25 pentru brațul de tratament cu durată de 12 luni și de 12 pentru brațul de tratament cu durată de 36 luni.

Tratamentul cu imatinib timp de 36 de luni a fost superior tratamentului cu durata de 12 luni în analiza ITT, adică inclusiv întreaga populație a studiului. În cadrul analizei planificate a subgrupelor după tipul de mutație, RR pentru SRB în timpul celor 36 de luni de tratament pentru pacienți cu mutația exon 11 a fost

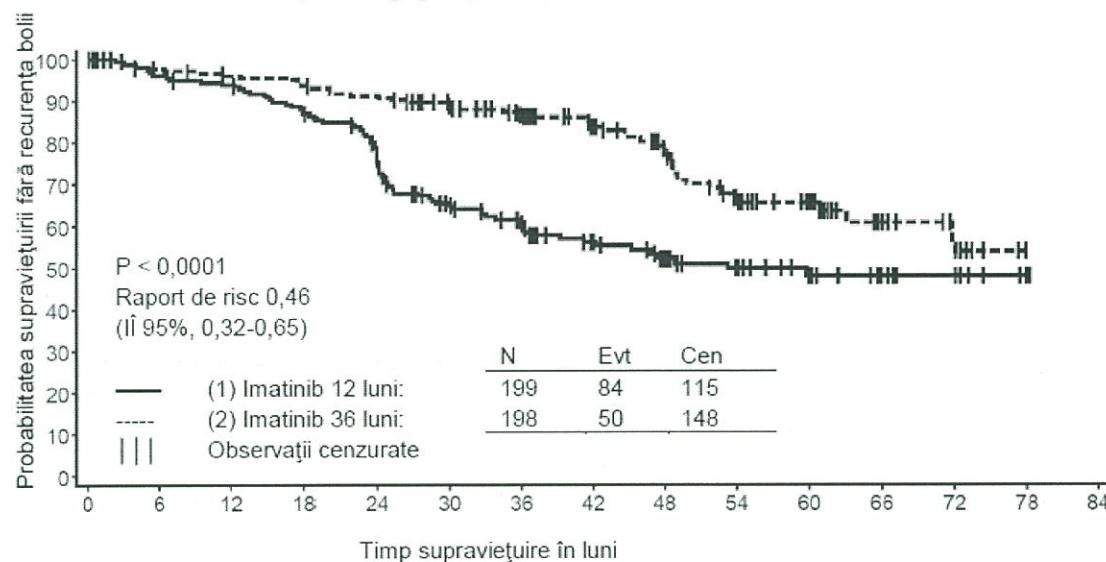


de 0,35 [I^Î 95%: 0,22, 0,56]. Din cauza numărului redus de evenimente observate, nu pot fi trase concluzii pentru alte subgrupe de mutații mai puțin frecvente.

Tabelul 7 Tratament cu imatinib cu durata de 12 luni și 36 luni (SSGXVIII/Studiul AIO)

	Braț de tratament cu durata de 12 luni %(I ^Î)	Braț de tratament cu durata de 12 luni %(I ^Î)
SRB		
12 luni	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 luni	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 luni	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 luni	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 luni	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Supraviețuire		
36 luni	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 luni	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 luni	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

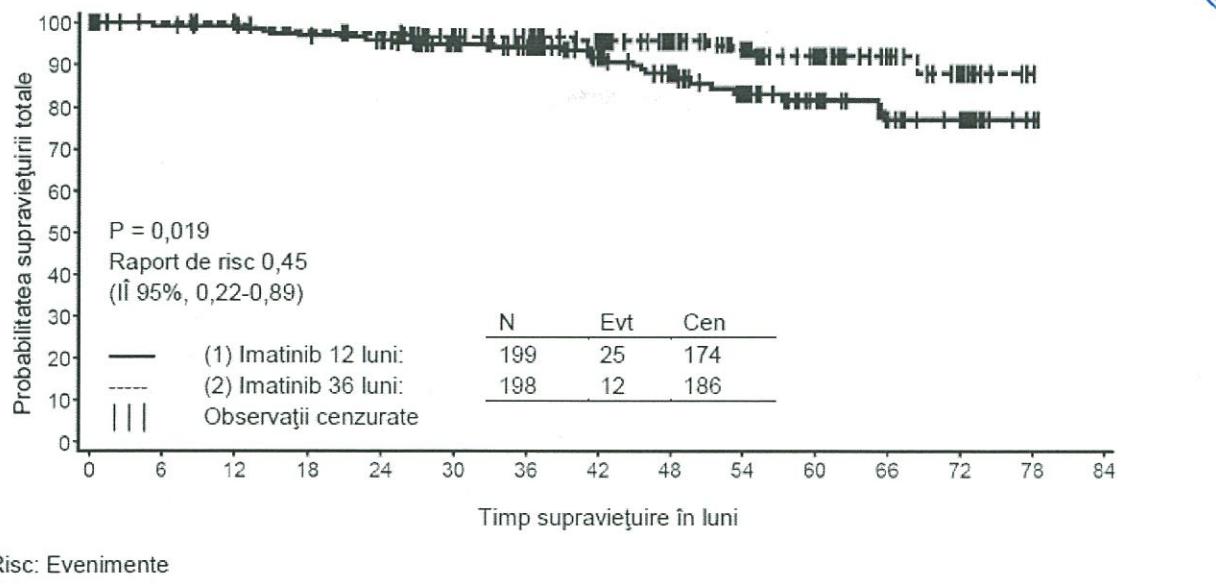
Figura 1 Estimări Kaplan-Meier privind criteriul principal final de evaluare supraviețuire fără recurență bolii (populație ITT)



Risc: Evenimente																
(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84	
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50		



Figura 2 Estimări Kaplan-Meier pentru supraviețuire totală (populație ITT)



Risc: Evenimente

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25	
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12		

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu GIST cu c-Kit pozitiv. În 7 publicații au fost raportați șaptesprezece (17) pacienți cu GIST (cu sau fără mutații Kit și FCDP-R). Vârsta acestor pacienți a variat între 8 și 18 ani, iar imatinib a fost administrat atât în tratamentul adjuvant, cât și în tratamentul mestastazelor, în doze variind între 300 și 800 mg zilnic. La majoritatea pacienților copii și adolescenți tratați pentru GIST, au lipsit datele care să confirme mutațiile c-Kit sau FCDP-R care ar fi putut conduce la rezultate clinice mixte.

Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu 800 mg imatinib. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu.

Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați fie cu 400 mg (4 cazuri) sau 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. 5 pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17:22)[(q22;q13)], sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu PDFS. În 3 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu PDFS și rearanjamente ale genei FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 0 luni și 14 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 50 mg zilnic sau în doze variind între 400 și 520 mg zilnic. Toți pacienții au obținut răspuns parțial și/sau complet.



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica imatinibului

Farmacocinetica imatinibului 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 plasmatiche 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 plasmatiche de imatinib relevante clinic, procentul de legare de proteinele plasmatiche 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 plasmatiche 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 ($ASC_{(0-48\text{ore})}$). 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, eritromicina, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (IC_{50} 50 μM) și fluconazolul (IC_{50} 118 μM) 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 hepatici la om au fost de 27, 7,5, respectiv 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Concentrațiile plasmatiche maxime ale imatinibului la pacienți sunt de 2-4 $\mu\text{mol/l}$, 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 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Această valoare a K_i este mult mai mare decât concentrațiile plasmatiche 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 metaboliți.

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 de imatinib administrate oral, în intervalul de doze de 25 mg-1000 mg. După administrări repetitive 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 statică 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 farmacocinetică populațională 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 greutății 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/m² și zi, respectiv 340 mg/m² și zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC₍₀₋₂₄₎ în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m² și zi a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea zilnică de doze repetitive.

Insuficiența funcțiilor unor organe

Imatinib și metaboliții 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 plasmatiche 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 şobolan, câine, maimuță și iepure.

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

Ficatul a fost organul țintă la şobolan și câine. Au fost observate creșteri ușoare până la moderate ale valorilor serice ale transaminazelor și o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatic ale colesterolului, trigliceridelor, proteinelor totale și albuminei la ambele specii. Nu s-au observat modificări



histopatologice la ficatul de şobolan. La câinii trataţi timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate hepatică severă, cu creştere 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 şobolan, hiperplazia epitelială de tranziție în papila renală și în vezica urinară a fost observată la doze \geq 6 mg/kg într-un studiu cu durată 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 durată 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 şobolan. 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 prezenti 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 şobolani 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 şobolan 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 şobolan s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă și un număr redus de fetuși vii. Aceasta nu s-a observat la doze \leq 20 mg/kg.

Într-un studiu efectuat la şobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate săngerări 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 fetuși născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația urmășilor F₁, 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 preputială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în grupul de moștenitori F₁ 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 F₁, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

La şobolan, 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 durată de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la şobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 și 60 mg/kg și zi a determinat o scădere semnificativă statistică a longevității masculilor la doze de 60 mg/kg și zi și a femeelor la \geq 30 mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor



decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) și papilomul 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 paratiroidiene, 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/m² și zi. Doza la care nu s-a observat niciun efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul veziciei 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/m² și zi. Doza la care nu s-a observat niciun 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 şobolan.

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

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Povidonă

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză

Macrogol 400

Talc

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 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 și 180 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republika Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5366/2013/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare- Februarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2013