

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib Koanaa 80mg/mL πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL διαλύματος περιέχει imatinib mesilate ισοδύναμο με 80 mg imatinib.

Εκδόχα με γνωστή δράση

Ένα mL διαλύματος περιέχει 0,2 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) και 100 mg υγρής μαλτιτόλης (E965).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές κίτρινο έως καστανοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imatinib Koanaa ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

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

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

Το imatinib Koanaa ενδείκνυται για

- την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με Kit (CD 117) θετικό ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό κακόηθες γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST).
- την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών σε μετά από εκτομή Kit (CD 117) θετικό GIST οι οποίοι έχουν σοβαρό κίνδυνο υποτροπής. Ασθενείς που έχουν χαμηλό ή πολύ χαμηλό κίνδυνο υποτροπής δεν πρέπει να λαμβάνουν επικουρική θεραπεία.
- την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο, δερματοϊνোসάρκωμα protuberans (DFSP) και ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείρηση.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από πεπειραμένο ιατρό στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήγη σαρκώματα, όπως ενδείκνυται.

Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

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

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

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

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

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

Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιά

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m²). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m² την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφ'άπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μια το πρωί και μια το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αύξηση της δόσης από 340 mg/m² ημερησίως σε 570 mg/m² ημερησίως (χωρίς να γίνεται υπέρβαση της συνολικής δόσης των 800 mg) μπορεί να εξετασθεί σε παιδιά σε περίπτωση απουσίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και απουσίας σοβαρής ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτταροπενίας που δεν

σχετίζεται με λευχαιμία στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (οποιαδήποτε χρονική στιγμή), αποτυχία να επιτευχθεί ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες αγωγής ή απώλεια μιας προηγούμενης αιματολογικής και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από κλιμάκωση της δόσης λόγω της πιθανότητας για αυξημένο ενδεχόμενο ανεπιθύμητης ενέργειας σε υψηλότερες δόσεις.

Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ σε ενήλικες ασθενείς

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

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

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

Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ σε παιδιά

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

Δοσολογία για MDS/MPD

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

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

Δοσολογία για HES/CEL

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

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

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

Δοσολογία για GIST

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό κακόηθες GIST.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το αποτέλεσμα της αύξησης της δόσης από 400 mg σε 600 mg ή σε 800 mg σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο στη χαμηλότερη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάρκεια αγωγής: Σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με GIST, η θεραπεία με imatinib συνεχίστηκε μέχρι η νόσος να παρουσιάσει εξέλιξη. Μέχρι τη στιγμή της ανάλυσης, η διάρκεια της θεραπείας ήταν κατά μέσο όρο 7 μήνες (7 ημέρες έως 13 μήνες). Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας μετά την επίτευξη της ανταπόκρισης.

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών μετά από εγχείρηση GIST. Η διάρκεια της ιδανικής θεραπείας δεν έχει καθιερωθεί. Η διάρκεια της θεραπείας κατά τη κλινική μελέτη που υποστηρίζει αυτή την ένδειξη ήταν 36 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία για DFSP

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

Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Εάν παρουσιασθούν αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής (IULN) ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πεντάπλάσιο IULN, το imatinib θα πρέπει να διακοπεί μέχρι τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο από 1,5 φορά του ανώτερου IULN και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανώτερου IULN. Η αγωγή με imatinib μπορεί να συνεχισθεί σε μειωμένη ημερήσια δόση. Στους ενήλικες η δόση πρέπει να μειωθεί από 400 mg σε 300 mg ή από 600 mg σε 400 mg ή από 800 mg σε 600 mg και στα παιδιά από 340 σε 260 mg/m²/ημέρα.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία:

HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l	1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).
Χρόνια φάση ΧΜΛ, MDS/MDP και GIST (δόση έναρξης 400 mg) HES/CEL (στη δόση των 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l	1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 300 mg.
Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l	1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 260 mg/m ² .

Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 ⁹ /l	- Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). - Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 260 mg/m². - Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m². - Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 10⁹/l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10⁹/l, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg/m².
DFSP (στη δόση των 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /l	- Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10⁹/l. - Επανάληψη της αγωγής με το imatinib στα 600 mg. - Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10⁹/l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10⁹/l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 400 mg.
ANC=απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων ^a που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας		

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρική χρήση

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών και με Ph+ ΟΑΛ ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλ. παράγραφο 5.1). Η εμπειρία σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP, GIST και HES/CEL είναι πολύ περιορισμένη.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:

Ηπατική δυσλειτουργία	Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Ηπια	Ολική χολερυθρίνη: = 1,5 ULN AST: > ULN (μπορεί να είναι φυσιολογική ή < ULN εάν η ολική χολερυθρίνη είναι > ULN)
Μέτρια	Ολική χολερυθρίνη: > 1,5–3,0 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή
Σοβαρή	Ολική χολερυθρίνη: > 3–10 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα ως εναρκτήρια δόση. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσοχή. Η δόση μπορεί να ελαττωθεί εάν δεν είναι ανεκτή. Εάν είναι ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του imatinib δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία σε ενήλικες ασθενείς, σε κλινικές μελέτες στις οποίες πάνω από το 20% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν ήταν άνω των 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση στα ηλικιωμένα άτομα.

Τρόπος χορήγησης

Το πόσιμο διάλυμα Imatinib Koanaa προορίζεται μόνο για από του στόματος χρήση.

Δείτε τον παρακάτω πίνακα για αναλήψεις από του στόματος διαλύματος για τη χορήγηση της συνταγογραφούμενης δόσης πόσιμου διαλύματος Imatinib 80mg /ml.

Δόση (mg)	Συνολικό διάλυμα (ml)	Δόση (mg)	Συνολικό διάλυμα (ml)	Δόση (mg)	Συνολικό διάλυμα (ml)	Δόση (mg)	Συνολικό διάλυμα (ml)
100mg	1.25ml	280mg	3.5ml	460mg	5.75ml	640mg	8ml
120mg	1.5ml	300mg	3.75ml	480mg	6ml	660mg	8.25ml
140mg	1.75ml	320mg	4ml	500mg	6.25ml	680mg	8.5ml
160mg	2ml	340mg	4.25ml	520mg	6.5ml	700mg	8.75ml
180mg	2.25ml	360mg	4.5ml	540mg	6.75ml	720mg	9ml
200mg	2.5ml	380mg	4.75ml	560mg	7ml	740mg	9.25ml
220mg	2.75ml	400mg	5ml	580mg	7.25ml	760mg	9.5ml
240mg	3ml	420mg	5.25ml	600mg	7.5ml	780mg	9.75ml
260mg	3.25ml	440mg	5.5ml	620mg	7.75ml	800mg	10ml

Η δοσολογία πρέπει να είναι στην πλησιέστερη μετρούμενη ποσότητα σε mL για παιδιατρικούς ασθενείς.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από του στόματος με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερό για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος γαστρεντερικών ερεθισμών. Οι δόσεις των 400 mg ή των 600 mg θα πρέπει να χορηγούνται μια φορά την ημέρα, ενώ η ημερήσια δόση των 800 mg θα πρέπει να χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Η ταυτόχρονη χρήση του imatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ.

δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στο imatinib και πιθανά ν' αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και imatinib θα πρέπει ν' αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποθυρεοειδισμός

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

Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός του imatinib είναι κυρίως ηπατικός και μόνο το 13% της απέκκρισης γίνεται μέσω των νεφρών. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι μετρήσεις του περιφερικού αίματος και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με GIST μπορεί να έχουν ηπατικές μεταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ηπατική βλάβη.

Περιστατικά ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής έκπτωσης και ηπατικής νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί με το imatinib. Όταν το imatinib συνδυάζεται με σχήματα χημειοθεραπείας υψηλής δόσης έχει διαπιστωθεί μια αύξηση στις σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά σε περιπτώσεις που το imatinib συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

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

Ασθενείς με καρδιακή νόσο

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

Σε ασθενείς με υπερηφισινοφιλικό σύνδρομο (HES) με λανθάνουσα διήθηση HES κυττάρων εντός του μυοκαρδίου, μεμονωμένες περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας/δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αποκοκκίωση των HES κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με imatinib. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή του imatinib. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί όχι συχνά με το imatinib μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πληθυσμό με HES/CEL πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οι μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων. Η αξιολόγηση από ειδικό καρδιολόγο, η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος και ο καθορισμός της τροπονίνης στον ορό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με HES/CEL και σε ασθενείς με MDS/MPD που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων πριν τη χορήγηση του imatinib. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μια έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με το imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST αναφέρθηκαν γαστρεντερικές και

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

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

Σύνδρομο λύσης όγκου

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

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

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

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

Φωτοτοξικότητα

Η έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται λόγω του κινδύνου φωτοτοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία με imatinib. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό και αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οι αναστολείς τυροσίνης κινάσης BCR-ABL (TKIs) έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών για το imatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με TMA σε ασθενή που λαμβάνει imatinib, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται διεξοδική αξιολόγηση για TMA, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας ADAMTS13 και του προσδιορισμού του αντισώματος αντι-ADAMTS13. Εάν το αντίσωμα αντι-ADAMTS13 είναι αυξημένο σε συνδυασμό με χαμηλή δραστηριότητα ADAMTS13, η θεραπεία με imatinib δεν πρέπει να επαναληφθεί.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

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

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

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να

είναι υψηλότερη από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου στο πλάσμα επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς νεφρικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Έκδοχα

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μαλτιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml πόσιμου διαλύματος, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,2 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) σε κάθε ml.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

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

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

Το imatinib αυξάνει τη μέση C_{max} και την AUC της συμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2 έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από το imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με υποσטרώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμη, δοκεταξέλη και κινιδίνη). Το imatinib μπορεί ν' αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολο-βενζοδιαζεπίνες, αποκλειστές των διαύλων του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

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

In vitro το imatinib αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Το imatinib στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την C_{max} και AUC ν' αυξάνονται κατά περίπου 23% (90%CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν το imatinib συγχωρηγείται με υποσטרώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποσטרώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο όπως η μετοπρολόλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοπρολόλη.

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με imatinib.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του imatinib σε έγκυο γυναίκα. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυτόματες αποβολές και συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά από γυναίκες που έχουν λάβει imatinib. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Το imatinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός πληροφοριών για τη κατανομή του imatinib στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θηλάζαν αποκάλυψαν ότι τόσο το imatinib όσο και ο δραστικός του μεταβολίτης μπορεί να κατανέμονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο βαθμός γάλακτος στο πλάσμα που μελετήθηκε σε ένα μόνο ασθενή καθορίστηκε στο 0,5 για το imatinib και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση του imatinib και του μεταβολίτη και την μέγιστη ημερησία πρόσληψη γάλακτος από τα βρέφη, η συνολική έκθεση θα αναμενόταν να είναι χαμηλή (~10% μιας θεραπευτικής δόσης). Παρόλα αυτά, αφού τα αποτελέσματα της έκθεσης του βρέφους σε χαμηλή δόση imatinib είναι άγνωστα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Imatinib.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ασθενείς με κακοήθειες σε προχωρημένα στάδια μπορεί να έχουν πολυάριθμες, παρεμβαλλόμενες ιατρικές καταστάσεις που είναι η αιτία ανεπιθύμητων αντιδράσεων που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξη της και τη συγχρόνηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις, με δύο εξαιρέσεις. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ότι σε ασθενείς με GIST. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, 7 (5%) ασθενείς παρουσίασαν CTC βαθμού 3/4 αιμορραγίες από το γαστρεντερικό (3 ασθενείς), αιμορραγίες εντός του όγκου (3 ασθενείς) ή και τις δύο (1 ασθενής). Η εντόπιση των όγκων στο γαστρεντερικό μπορεί να είναι η πηγή των αιμορραγιών του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και οι αιμορραγίες εντός του όγκου μπορεί να είναι σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (10%) σχετιζόμενες με το φάρμακο και στις δύο ομάδες ήταν ήπια ναυτία, έμετος, διάρροια, καρδιακό άλγος, κόπωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες και εξάνθημα. Τα επιπολής οιδήματα ήταν ένα συχνό εύρημα σε όλες τις κλινικές μελέτες και κύρια περιγράφηκαν ως περικογχικά οιδήματα ή οιδήματα των κάτω άκρων. Παρόλ' αυτά αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπισθούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση του imatinib.

Όταν το imatinib συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχολερυθριναιμίας. Λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παιδιά είναι συμβατές με το γνωστό

προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς με Rh+ ΟΛΛ. Τα δεδομένα ασφαλείας για παιδιά με Rh+ ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένα παρόλο που δεν έχουν εξακριβωθεί νέες ανησυχίες για την ασφάλεια.

Διάφορες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως πλευριτική εξιδρωματική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορεί συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρού». Αυτές συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή του imatinib και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιοι ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής εξιδρωματικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής δυσλειτουργίας και νεφρικής έκπτωσης. Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του συστήματος οργάνου και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους που παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Σ υ ν ο π τ ι κ ό ς πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
<i>Όχι συχνές:</i>	Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία ¹ , κολπίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη
<i>Σπάνιες:</i>	Μυκητίαση
<i>Μη γνωστές:</i>	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β*
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
<i>Σπάνιες:</i>	Σύνδρομο λύσης όγκου
<i>Μη γνωστές:</i>	Αιμορραγία όγκου/νέκρωση όγκου*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
<i>Μη γνωστές:</i>	Αναφυλακτική καταπληξία*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία
<i>Συχνές:</i>	Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
<i>Όχι συχνές:</i>	Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια
<i>Σπάνιες:</i>	Αιμολυτική αναιμία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
<i>Συχνές:</i>	Ανορεξία
<i>Όχι συχνές:</i>	Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υπονατρίαίμια
<i>Σπάνιες:</i>	Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	
<i>Συχνές:</i>	Αϋπνία
<i>Όχι συχνές:</i>	Κατάθλιψη, γενετήσια ορμή μειωμένη, άγχος
<i>Σπάνιες:</i>	Συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κεφαλαλγία ²
<i>Συχνές:</i>	Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία
<i>Όχι συχνές:</i>	Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία

Σπάνιες:	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα
Μη γνωστές:	Εγκεφαλικό οίδημα*
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση
Όχι συχνές:	Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας
Σπάνιες:	Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής
Μη γνωστές:	Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Τιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής

Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή δυσλειτουργία ³ , πνευμονικό οίδημα
Σπάνιες:	Αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Μη γνωστές:	Περικαρδίτιδα*, καρδιακός επιτωματισμός*
Αγγειακές διαταραχές⁴	
Συχνές:	Έξαψη, αιμορραγία
Όχι συχνές:	Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
Μη γνωστές:	Θρόμβωση/εμβολή*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας
Όχι συχνές:	Υπεξοκωτική συλλογή ⁵ , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα
Σπάνιες:	Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία
Μη γνωστές:	Οξεία αναπνευστική δυσλειτουργία ^{11*} , διάμεση πνευμονοπάθεια*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος ⁶
Συχνές:	Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές:	Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ⁷ , ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χελίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες:	Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Μη γνωστές:	Ειλεός/εντερική απόφραξη*, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα*, εκκολπωματίτιδα*, γαστρικού άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE)*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων
Όχι συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος
Σπάνιες:	Ηπατική δυσλειτουργία ⁸ , ηπατική νέκρωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα/έκζεμα/εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, αντίδραση από φωτοευαισθησία
Όχι συχνές:	Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα
Σπάνιες:	Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)

Μη γνωστές:	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*, λειχενοειδή υπερκεράτωση*, ομαλός λειχήνας*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)*, ψευδοπορφυρία*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας ⁹ , αρθραλγίας και οστικού πόνου ¹⁰
Συχνές:	Οίδημα αρθρώσεων
Όχι συχνές:	Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων
Σπάνιες:	Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομυόλυση/μυοπάθεια
Μη γνωστές:	Ανάγγεια νέκρωση/νέκρωση ισχίου*, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Μη γνωστές:	Νεφρική δυσλειτουργία χρόνια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου
Σπάνιες:	Αιμορραγικό ωχρό σωματίο/αιμορραγική κύστη ωοθήκης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση
Συχνές:	Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, ρίγη
Όχι συχνές:	Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αύξηση βάρους
Συχνές:	Μείωση βάρους
Όχι συχνές:	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γαλακτική δεϋδρογόνωση αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη
Σπάνιες:	Αμυλάση αίματος αυξημένη

* Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κυρίως κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του imatinib στην αγορά. Σε αυτές περιλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές περιστατικών καθώς και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες σε εξέλιξη, προγράμματα ευρείας πρόσβασης, κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και διερευνητικές μελέτες πάνω σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί από πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατός ο αξιόπιστος υπολογισμός της συχνότητάς τους ή η απόδειξη αιτιολογικής σχέσης με την έκθεση στο imatinib.

- 1 Πνευμονία αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή και σε ασθενείς με GIST.
- 2 Η κεφαλαλγία ήταν συχνότερη στους ασθενείς με GIST.
- 3 Σε βάση ασθενούς-έτους, τα καρδιακά συμβάντα περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
- 4 Η έξαψη ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και η αιμορραγία (αιμάτωμα) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση).
- 5 Η υπεζοκοτική συλλογή αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με GIST και σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση) απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
- 6+7 Το κοιλιακό άλγος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με GIST.
- 8 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής δυσλειτουργίας ή ηπατικής νέκρωσης.
- 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

Αιματολογία

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

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά απ' αυτό το διάστημα.

Βιοχημεία

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών ($< 5\%$) ή της χολερυθρίνης ($< 1\%$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση της δόσης ή διακοπή (η διάμεση διάρκεια αυτών των επεισοδίων ήταν περίπου μια εβδομάδα). Η αγωγή διεκόπη οριστικά, λόγω ηπατικών εργαστηριακών διαταραχών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΧΜΛ. Σε ασθενείς με GIST (μελέτη B2222), παρατηρήθηκαν στο 6,8% αυξήσεις ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4 και στο 4,8% αυξήσεις AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4. Η αύξηση της χολερυθρίνης ήταν κάτω του 3%.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολεστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής δυσλειτουργίας. Κάποιοι απ' αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση παρακεταμόλης.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική δυσλειτουργία ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με imatinib, ταυτόχρονα και στην βιβλιογραφία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί και να δοθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Γενικά, η έκβαση των περιπτώσεων αυτών ήταν «βελτίωση» ή «ανάρρωση». Περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν σε διαφορετικές δοσολογίες έχουν ως ακολούθως:

Ενήλικος πληθυσμός

1200 με 1600 mg (κυμαινόμενη διάρκεια μεταξύ 1 έως 10 ημέρες): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, μειωμένη όρεξη.

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένας άρρεν 3 ετών, ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλος ένας άρρεν 3 ετών ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 980 mg παρουσίασε μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων και διάρροια.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, αναστολείς BCR-ABL τυροσίνης κινάσης, κωδικός ATC: L01EA01

Μηχανισμός δράσης

Το imatinib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει την δράση της Bcr-Abl κινάσης της τυροσίνης (TK), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων TK: Kit, τον υποδοχέα για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) που κωδικοποιείται από το c-kit πρώτο-ογκογονίδιο, τους υποδοχείς της περιοχής της δισκοιδίνης (DDR1 και DDR2), τον υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων άλφα και βήτα (PDGFR-alpha και PDGFR-beta). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινάσεων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib είναι ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές γραμμές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε φρέσκα λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

In vivo η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα ως μοναδικός παράγοντας σε μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούνται κύτταρα όγκων θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση.

Το imatinib είναι ένας επίσης αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGF-R και για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) για c-kit και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF και SCF κυτταρικές διαδικασίες. *In vitro*, το imatinib αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κύτταρα γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GIST), που εκφράζει μετάλλαξη ενεργοποιημένη από το kit. Στην παθογένεση της MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η συνεχής ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της συνεχούς παραγωγής PDGF. Το imatinib αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

Κλινικές Μελέτες σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

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

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

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

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

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

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

(Καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Αιματολογική ανταπόκριση		
CHR ποσοστό n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Κυτταρογενετική ανταπόκριση		
Μέγιστη ανταπόκριση n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Πλήρης CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Μερική CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Μοριακή ανταπόκριση**		
Μέγιστη ανταπόκριση στους 12 μήνες (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Μέγιστη ανταπόκριση στους 24 μήνες (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Μέγιστη ανταπόκριση στους 84 μήνες (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer's exact test		
** ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης βάση των διαθέσιμων δειγμάτων Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα ≥4 εβδομάδων): Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 10 x 10⁹/l, αιμοπετάλια < 450 x 10⁹/l, μυελοκύτταρα+μεταμυελοκύτταρα < 5% στο αίμα, όχι βλάστες και προμυελοκύτταρα στο αίμα, βασεόφιλα < 20%, όχι εξωμυελική συμμετοχή Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μετάφαση), μερική (1–35%), μικρή (36–65%) ή ελάχιστη (66–95%). Μια μέγιστη ανταπόκριση (0–35%) συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση. Κριτήρια μέγιστης μοριακής ανταπόκρισης: στο περιφερικό αίμα, μείωση κατά ≥3 λογαρίθμων στη ποσότητα των Bcr-Abl μεταγραφών (μέτρηση της ανάστροφης μεταγραφάσης με δοκιμασία real time ποσοτική PCR) αναφορικά με καθορισμένη βασική τιμή αναφοράς.		

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

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

Το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση στους 84 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος του imatinib σε σύγκριση με το σκέλος INF (92,5% έναντι 85,1%, $p<0,001$). Το ετήσιο ποσοστό της εξέλιξης στην επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση μειώθηκε με το χρόνο στη θεραπεία: και ήταν μικρότερο από 1% ετησίως τον τέταρτο και πέμπτο χρόνο. Η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 84 μήνες ήταν 81,2% στο σκέλος imatinib και 60,6% στο σκέλος ελέγχου ($p<0,001$). Τα ετήσια ποσοστά της εξέλιξης σε οποιοδήποτε τύπο για το imatinib επίσης μειώθηκαν με το χρόνο.

Ένα σύνολο 71 (12,8%) και 85 (15,4%) ασθενών κατέληξαν στις ομάδες imatinib και IFN+Ara-C, αντίστοιχα. Στους 84 μήνες η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση είναι 86,4% (83, 90) έναντι 83,3% (80, 87) στις τυχαιοποιημένες ομάδες imatinib και IFN+Ara-C, αντίστοιχα ($p=0,073$, log-rank test). Αυτό το καταληκτικό σημείο χρόνος - σύμβαμα επηρεάζεται ισχυρά από το υψηλό κλάσμα χιασμού από IFN+Ara-C στο imatinib. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με imatinib στην επιβίωση σε χρόνια φάση, σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ εξετάστηκε περαιτέρω σε αναδρομική ανάλυση των παραπάνω αναφερομένων δεδομένων με imatinib με τα πρωταρχικά δεδομένα από μια μελέτη Φάσης III που χρησιμοποιήθηκε IFN+Ara-C ($n=325$) με πανομοιότυπο θεραπευτικό σχήμα. Σε αυτή την αναδρομική ανάλυση, η υπεροχή του imatinib έναντι του IFN+Ara-C στη συνολική επιβίωση καταδείχθηκε ($p<0,001$). Μέσα σε χρονικό διάστημα 42 μηνών κατέληξαν 47 (8,5%) ασθενείς σε imatinib και 63 ασθενείς (19,4%) σε IFN+Ara-C.

Ο βαθμός της κυτταρογενετικής και μοριακής ανταπόκρισης είχε φανερή επίδραση στα μακροχρόνια αποτελέσματα σε ασθενείς με imatinib. Ενώ ένα υπολογιζόμενο ποσοστό 96% (93%) των ασθενών με CCyR (PCyR) στους 12 μήνες ήταν χωρίς εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση στους 84 μήνες, μόνο το 81% των ασθενών χωρίς MCyR στους 12 μήνες ήταν ελεύθερο εξέλιξης σε επιταχυνόμενη ΧΜΛ στους 84 μήνες ($p<0,001$ συνολικά, $p=0,25$ μεταξύ CCyR και PCyR). Σε ασθενείς με μείωση σε Bcr-Abl μεταγραφές τουλάχιστον 3 λογαρίθμων στους 12 μήνες, η πιθανότητα να παραμείνουν ελεύθεροι εξέλιξης από σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση ήταν 99% στους 84 μήνες. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν με βάση μια 18 μηνών ανάλυση.

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

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

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 3 Ανταπόκριση σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

	Μελέτη 0110 δεδομένα 37 μηνών Χρόνια φάση, αποτυχία της FIN ($n=532$)	Μελέτη 0109 δεδομένα 40,5 μηνών Επιταχυνόμενη φάση ($n=235$)	Μελέτη 0102 δεδομένα 38 μηνών Μυελοειδής βλαστική κρίση ($n=260$)
	% των ασθενών (CI _{95%})		
Αιματολογική ανταπόκριση ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR)	95%	42%	8%
Καμία ένδειξη για λευχαιμία (NEL)	Δεν ισχύει	12%	5%
Μετατροπή σε χρόνια φάση (RTC)	Δεν ισχύει	17%	18%
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Πλήρης (Επιβεβαιωμένη ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Μερική	12%	7%	8%

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

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

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

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

BM = μυελός των οστών, PB = περιφερικό αίμα

² **Κυτταρογενετικά κριτήρια ανταπόκρισης:**

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

³ Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιβεβαιωμένη από μια δεύτερη κυτταρογενετική αξιολόγηση μυελού των οστών που πραγματοποιείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την αρχική μελέτη μυελού των οστών.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Συνολικά 26 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών είτε σε χρόνια φάση ΧΜΛ (n=11) ή με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση ή με Ph+ οξεία λευχαιμία (n=15) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης I διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχαν προηγούμενα υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγούμενα BMT και το 73% είχε λάβει με πολλά φάρμακα χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις imatinib των 260 mg/m²/ημέρα (n=5), 340 mg/m²/ημέρα (n=9), 440 mg/m²/ημέρα (n=7) και 570 mg/m²/ημέρα (n=5). Από τους 9 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και τα διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, 4 (44%) και 3 (33%) επέτυχαν πλήρη και μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση, αντίστοιχα για ποσοστό McyR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και αδιάγνωστη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης II μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m²/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με imatinib επάγει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη δημιουργία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 65% που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 16% για McyR 81%. Η πλειονότητα των ασθενών στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσο χρόνο στην ανταπόκριση κατά την Kaplan-Meier εκτίμηση 5,6 μήνες.

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

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

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

βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης, την ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολουθούσαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης ($p=0,01$) όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ($p=0,02$).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έναν πληθυσμό 211 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ QAL σε τέσσερις μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (AAU02, ADE04, AJP01 και AUS01) συμφωνούν με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Το imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 4) οδήγησε σε ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και σε ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 90% (19 από τους 21 αξιολογήσιμους ασθενείς). Το ποσοστό πλήρους μοριακής ανταπόκρισης ήταν 48% (49 από τους 102 αξιολογήσιμους ασθενείς). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) σταθερά υπερέβησαν το 1 έτος και ήταν ανώτερες του ιστορικού ελέγχου (DFS $p<0,001$, OS $p<0,0001$) σε δύο μελέτες (AJP01 και AUS01).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πίνακας 4 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib

Μελέτη ADE10	
Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m ² ημέρες 1-5. CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3, 4, 5. MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m ² ημέρες 6-7, 13-16. VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14. IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) ημέρα 1. Ara-C 60 mg/m ² i.v., ημέρες 22-25, 29-32.
Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), ημέρες 1, 15. Από στόματος, 6-MP 25 mg/m ² ημέρες 1-20.
Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-5. VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-5.
Μελέτη AAU02	
Θεραπεία εφόδου (<i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ)	Δαουνορουβικίνη 30 mg/m ² i.v., ημέρες 1-3, 15-16. VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22. CP 750 mg/m ² i.v., ημέρες 1, 8. Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m ² , ημέρες 1-7, 15-21. Από στόματος IDA 9 mg/m ² , ημέρες 1-28. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.
Σταθεροποίηση (<i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), ημέρες 1-4. Μιτοξαντρόνη 10 mg/m ² i.v. ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Μελέτη ADE04	
Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης	Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. CP 200 mg/m ² i.v., ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Θεραπεία εφόδου I	Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20. Δαουνορουβικίνη 45 mg/m ² i.v., ημέρες 6-7, 13-14.
Θεραπεία εφόδου II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), ημέρες 26, 46. Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45. Από στόματος 6-MP 60 mg/m ² , ημέρες 26-46.
Θεραπεία σταθεροποίησης	Από στόματος DEX 10 mg/m ² , ημέρες 1-5. Βινδεσίνη 3 mg/m ² i.v., ημέρα 1. MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), ημέρα 1. Ετοποσίδη 250 mg/m ² i.v. (1 h) ημέρες 4-5. Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5.
Μελέτη AJP01	
Θεραπεία εφόδου	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), ημέρα 1. Δαουνορουβικίνη 60 mg/m ² i.v. (1 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 1,3 mg/m ² i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21. Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m ² /ημέρα.
Θεραπεία σταθεροποίησης	Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα: υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), ημέρες 2-3, για 4 κύκλους.
Συντήρηση	VCR 1,3 g/m ² i.v., ημέρα 1. Πρεδνιζολόνη 60 mg/m ² από στόματος, ημέρες 1-5.

Μελέτη AUS01

Θεραπεία εισαγωγής-σταθεροποίησης Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m² i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3.
 Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11.
 Δοξορουβικίνη 50 mg/m² i.v. (24 h), ημέρα 4.
 DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσσοντας με MTX 1 g/m² i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m² i.v. (2 h, q 12 h), ημέρες 2-3 (συνολικά από 8 κύκλους).

Συντήρηση VCR 2 mg i.v. μηνιαίως για 13 μήνες.
 Από στόματος πρεδνιζολόνη 200 mg, 5 ημέρες μηνιαίως για 13 μήνες.

Όλα τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χορήγηση στεροειδών για προφύλαξη του ΚΝΣ.

Ara-C: cytosine arabinoside, CP: κυκλοφωσφαμίδη, DEX: δεξαμεθαζόνη, MTX: μεθοτρεξάτη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, VM26: τενιποσίδη, VCR: βινκριστίνη, IDA: ιδαρουβικίνη, i.v.: ενδοφλέβια

Παιδιατρικός πληθυσμός: Στη μελέτη I2301, ένας συνολικός αριθμός 93 παιδιατρικών, εφήβων και νεαρών ενήλικων ασθενών (από 1 έως 22 ετών) με Ph+ ΟΛΛ έλαβε μέρος σε μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, διαδοχικών ομάδων, μη τυχαιοποιημένη φάσης II δοκιμή, και έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m²/ημέρα σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εφόδου. Το imatinib λαμβανόταν περιοδικά στις ομάδες 1-5, με αυξανούσα διάρκεια και νωρίτερη έναρξη του imatinib από ομάδα σε ομάδα, η ομάδα 1 λάμβανε τη χαμηλότερη σε ένταση και η ομάδα 5 την υψηλότερη σε ένταση αγωγή με imatinib (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία imatinib κατά τις πρώτες αγωγές χημειοθεραπείας). Η συνεχή ημερήσια έκθεση στο imatinib νωρίς κατά τον κύκλο αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους ασθενείς (n=50) της ομάδας 5 βελτίωσε την 4-ετών επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων (EFS) σε σύγκριση με το ιστορικό ελέγχου (n=120), που λάμβαναν συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς imatinib (69,6% έναντι 31,6% αντίστοιχα). Η εκτιμημένη 4-ετών OS στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με 44,8% στο ιστορικό ελέγχου. 20 από τους 50 (40%) ασθενείς της ομάδας 5 έλαβαν μόσχευμα αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Πίνακας 5 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib κατά τη μελέτη I2301

Σταθεροποίηση ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VP-16 (100 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 Ιφωσφαμίδη (1.8 g/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 MESNA (360 mg/m ² /δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδύρ IT μεθοτρεξάτη (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1 ΜΟΝΟ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15
Σταθεροποίηση ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m ² για 24 ώρες, IV): ημέρα 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m ² κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m ² IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15 ARA-C (3 g/m ² /δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδύρ
Επανεφόδος ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15 DAUN (45 mg/m ² /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m ² /δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ημέρα 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδύρ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21

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

Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ημέρα, PO): ημέρες 1-56 Μεθοτρεξάτη (20 mg/m ² /εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
--	---

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

Η μελέτη AIT07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, φάσης II/III μελέτη στην οποία συμμετείχαν 128 ασθενείς (1 έως < 18 ετών) που έλαβαν imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας από αυτή την μελέτη φαίνεται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του imatinib στους ασθενείς με Ph+ ΟΑΛ.

Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΑΛ: Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΑΛ, οδήγησε 53 αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς από τους 411 σε ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης 30% (9% πλήρης) και ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 23%. (Σημειώνεται ότι από τους 411 ασθενείς, οι 353 έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια ενός προγράμματος εκτεταμένης πρόσβασης χωρίς συλλογή δεδομένων αρχικής ανταπόκρισης.) Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό των 411 ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΑΛ κυμαινόταν από 2,6 έως 3,1 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση στους 401 αξιολογήσιμους ασθενείς κυμαινόταν από 4,9 έως 9 μήνες. Τα δεδομένα ήταν παρόμοια όταν επαναξιολογήθηκαν για να συμπεριληφθούν μόνο εκείνοι οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με imatinib σ' αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με imatinib 400 mg ημερησίως. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και ένας ασθενής παρουσίασε μερική αιματολογική ανταπόκριση (PHR). Τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με ανιχνεύσιμη PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη.

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

Επιπρόσθετα επιπλέον 24 ασθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 αναφορές. 21 ασθενείς έλαβαν imatinib 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναθεωρημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς απεκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για διάμεσο χρονικό διάστημα 47 μηνών (εύρος 24 ημέρες - 60 μήνες). Σε 6 από αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση υπερβαίνει τώρα τα 4 έτη. Έντεκα ασθενείς ανέπτυξαν ταχεία CHR, δέκα είχαν πλήρη επίλυση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και μια μείωση ή εξάλειψη των αντιγράφων με βάση την εξέταση RT-PCR. Οι αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις έχουν διατηρηθεί για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα των 49 μηνών (εύρος 19-60) και 47 μηνών (εύρος 16-59), αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση είναι 65 μήνες από τη διάγνωση (εύρος 25-234). Η χορήγηση του imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει αποτέλεσμα τη μη βελτίωση.

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

Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Σ' αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ' αυτούς τους 117 ασθενείς FIP1L1-PDGFR σύντηξη της κινάσης αναγνωρίστηκε. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFR -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFR-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης επέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες ευαισθητοποιημένο στη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς επίσης επέτυχαν πλήρη μοριακή ύφεση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (εύρος 13-67 μήνες). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 25 έως 72 έτη. Επιπρόσθετα, βελτιώσεις στη συμπτωματολογία και σε άλλες οργάνικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό σύστημα όργανο.

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

Κλινικές μελέτες σε ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST

Μια φάσης II, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό κακοήθους γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST). Σ' αυτήν τη μελέτη 147 ασθενείς εισήχθησαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 400 mg ή 600 mg μια φορά ημερησίως από του στόματος για διάστημα έως 36 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς είχαν εύρος ηλικίας από 18 έως 83 έτη και είχαν μια παθολογική διάγνωση κακοήθους kit-θετικού GIST που ήταν ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό. Ανοσοϊστοχημική εξέταση διεξήχθη πάντα με αντίσωμα Kit (A-4502, πολυκλωνικός αντιορρός κόνικλου, 1:100, DAKO Corporation, Carpinteria, CA) σύμφωνα με ανάλυση με μια μέθοδο συμπλόκου, αβιδίνης-βιοτίνης-υπεροξειδάσης, μετά την ανάδειξη του αντιγόνου.

Η πρωταρχική ένδειξη αποτελεσματικότητας βασίστηκε στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης. Οι όγκοι έπρεπε να είναι μετρήσιμοι σε μια τουλάχιστον περιοχή της νόσου και ο χαρακτηρισμός της ανταπόκρισης βασίστηκε στα κριτήρια της Νοτιοδυτικής Ογκολογικής Ομάδας (SWOG). Τα αποτελέσματα παρέχονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Καλύτερη ανταπόκριση του όγκου στη μελέτη STIB2222 (GIST)

	Όλες οι δόσεις (n=147)
	400 mg (n=73)
	600 mg (n=74)
Καλύτερη ανταπόκριση	n (%)
Πλήρης ανταπόκριση	1 (0,7)
Μερική ανταπόκριση	98 (66,7)
Σταθεροποιημένη νόσος	23 (15,6)
Εξελισσόμενη νόσος	18 (12,2)
Μη αξιολογήσιμη	5 (3,4)
Άγνωστη	2 (1,4)

Δεν υπήρξαν διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των δύο δοσολογικών ομάδων. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών σε σταθεροποιημένη νόσο τη χρονική στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης επέτυχαν μερική ανταπόκριση με μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία (διάμεση παρακολούθηση 31 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 13 εβδομάδες (95% CI 12–23). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας στους ανταποκρινόμενους ήταν 122 εβδομάδες (95% CI 106–147), ενώ στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 84 εβδομάδες (95% CI 71–109). Η διάμεση τιμή της συνολικής επιβίωσης δεν επετεύχθη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για την επιβίωση μετά από 36 μήνες παρακολούθησης ήταν 68%.

Σε δύο κλινικές μελέτες (μελέτη B2222 και μελέτη ενδιάμεσης ομάδας S0033) η ημερήσια δόση του imatinib κλιμακώθηκε στα 800 mg σε ασθενείς που παρουσίαζαν επιδείνωση στις χαμηλότερες ημερήσιες δόσεις των 400 mg ή των 600 mg. Η ημερήσια δόση κλιμακώθηκε στα 800 mg ημερησίως σε ένα σύνολο 103 ασθενών, σε 6 ασθενείς επετεύχθη μερική ανταπόκριση και σε 21 σταθεροποίηση της νόσου τους μετά τη κλιμάκωση της δοσολογίας για ένα συνολικό κλινικό όφελος του 26%. Από τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας, η κλιμάκωση της δόσης στα 800 mg ημερησίως σε ασθενείς που παρουσίαζαν επιδείνωση σε χαμηλότερες δόσεις των 400 mg ή 600 mg δεν φαίνεται να επηρέασε το προφίλ ασφαλείας του imatinib.

Κλινικές μελέτες σε επικουρικό GIST

Στην επικουρική κατάσταση, το imatinib διερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, μακράς διάρκειας, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (Z9001) που περιελάμβανε 773 ασθενείς. Οι ηλικίες των ασθενών αυτών κυμαίνονταν από 18 έως 91 ετών. Συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ιστολογική διάγνωση πρωτεύοντος GIST εκφράζοντας πρωτεΐνη Kit με ανοσοπροσδιορισμό και μέγεθος όγκου ≥ 3 cm σε μέγιστη διάσταση, με πλήρη εκτομή του πρωτεύοντος GIST εντός 14-70 ημέρες προ της εγγραφής. Μετά την εκτομή του πρωτεύοντος GIST, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη: imatinib στα 400 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για ένα χρόνο.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS), η οποία καθορίζεται σαν ο χρόνος από την μέρα της τυχαιοποίησης έως την ημέρα της υποτροπής ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Το imatinib αύξησε σημαντικά την RFS, με 75% των ασθενών να βρίσκονται ελεύθεροι υποτροπής στους 38 μήνες στην ομάδα του imatinib έναντι 20 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95% CIs, [30 – μη-προσδιορισίμοι]; [14- μη-προσδιορισίμοι] αντίστοιχα); (ποσοστό κινδύνου = 0,398[0,259-0,610], $p < 0,0001$). Στον ένα χρόνο η συνολική RFS ήταν σημαντικά καλύτερη για το imatinib (97,7%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (82,3%), ($p < 0,00001$). Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν επομένως μειωμένος κατά περίπου 89% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό κινδύνου = 0,113 [0,049-0,264]).

Ο κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς μετά από εγχείρηση του πρωτεύοντος τους GIST αξιολογήθηκε αναδρομικά, με βάση τους ακόλουθους προγνωστικούς παράγοντες: μέγεθος όγκου, μιτωτικός δείκτης, τοποθεσία όγκου. Δεδομένα για τον μιτωτικό δείκτη υπήρχαν διαθέσιμα για 556 από τους 713 του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της υποομάδας με βάση την ταξινόμηση κινδύνου από το United States National Institutes of Health (NIH) και το Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) φαίνονται στον Πίνακα 7. Κανένα όφελος δεν παρουσιάστηκε στις ομάδες χαμηλού και πολύ χαμηλού κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκε κανένα γενικό όφελος επιβίωσης.

Πίνακας 7 Περίληψη της ανάλυσης RFS της μελέτης Z9001 από τις ταξινομήσεις κινδύνου NIH και AFIP

Κριτήρια Κινδύνου	Επίπεδα Κινδύνου	% των ασθενών	Αρ. περιστατικών Αρ. ασθενών Imatinib έναντι εικονικού φαρμάκου	Συνολικός βαθμός κινδύνου (95% CI)*	Βαθμός RFS (%)	
					12 μήνες Imatinib έναντι εικονικού φαρμάκου	24 μήνες Imatinib έναντι εικονικού φαρμάκου
NIH	Χαμηλό	29,5	0/86 έναντι 2/90	Δ.Υ.	100 έναντι 98,7	100 έναντι 95,5
	Μέτριο	25,7	4/75 έναντι 6/78	0,59 (0,17, 2,10)	100 έναντι 94,8	97,8 έναντι 89,5
	Υψηλό	44,8	21/140 έναντι 51/127	0,29 (0,18, 0,49)	94,8 έναντι 64,0	80,7 έναντι 46,6
AFIP	Πολύ χαμηλό	20,7	0/52 έναντι 2/63	Δ.Υ.	100 έναντι 98,1	100 έναντι 93,0
	Χαμηλό	25,0	2/70 έναντι 0/69	Δ.Υ.	100 έναντι 97,9	100 έναντι 97,9
	Μέτριο	24,6	2/70 έναντι 11/67	0,16 (0,03, 0,70)	97,9 έναντι 90,8	97,9 έναντι 73,3
	Υψηλό	29,7	16/84 έναντι 39/81	0,27 (0,15, 0,48)	98,7 έναντι 56,1	79,9 έναντι 41,5

* Περίοδος πλήρους παρακολούθησης; ΔΥ – Δεν υπολογίζεται

Μια δεύτερη κλινική μελέτη φάσης III, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική (SSG XVIII/AIO) σύγκρινε την θεραπεία με 400 mg/ημέρα imatinib για 12 μήνες έναντι της θεραπείας για 36 μήνες σε ασθενείς μετά από χειρουργική εκτομή με GIST και ένα από τα ακόλουθα: διάμετρος όγκου > 5 cm και μιτοτικός δείκτης > 5/50 πεδία υψηλής ισχύος (HPF); ή διάμετρος όγκου > 10 cm και οποιοσδήποτε μιτοτικός δείκτης ή όγκος οποιοσδήποτε μεγέθους με μιτοτικό δείκτη > 10/50 HPF ή όγκος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Συνολικά συναίνεσαν 397 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη (199 ασθενείς στο σκέλος των 12 μηνών και 198 ασθενείς στο σκέλος των 36 μηνών, με μέση ηλικία 61 έτη (εύρος από 22 μέχρι 84 έτη). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 54 μήνες (από την ημερομηνία τυχαιοποίησης μέχρι το σημείο τερματισμού), με σύνολο 83 μηνών ανάμεσα στον πρώτο ασθενή που τυχαιοποιήθηκε και την ημερομηνία τερματισμού.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS), η οποία καθορίζεται σαν ο χρόνος από την μέρα της τυχαιοποίησης έως την ημέρα της υποτροπής ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Τριάντα-έξι (36) μήνες θεραπείας με imatinib αύξησαν σημαντικά την RFS σε σχέση με θεραπεία 12 μηνών με imatinib (με συνολική σχέση κινδύνου (HR) = 0,45 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Πίνακας 8, Εικόνα 1).

Επιπρόσθετα, θεραπεία 36 μηνών με imatinib παράτεινε σημαντικά την συνολική επιβίωση (OS) σε σχέση με θεραπεία 12 μηνών με imatinib (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Πίνακας 8, Εικόνα 2).

Η μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας (> 36 μήνες) μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της περαιτέρω υποτροπής, ωστόσο ο αντίκτυπος αυτού του ευρήματος στην συνολική επιβίωση παραμένει άγνωστος.

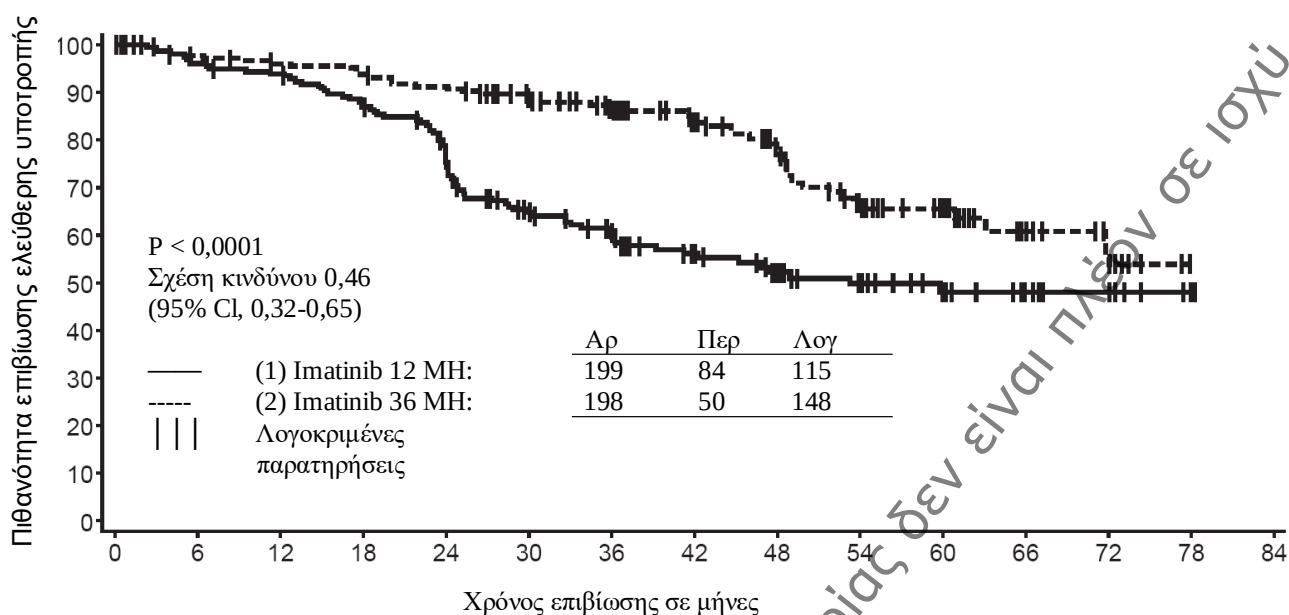
Ο συνολικός αριθμός θανάτων ήταν 25 για το σκέλος της θεραπείας 12 μηνών και 12 για το σκέλος της θεραπείας των 36 μηνών.

Η θεραπεία με imatinib 36 μηνών υπερείχε από τη θεραπεία 12 μηνών κατά την ανάλυση ITT, δηλ. συμπεριλαμβανομένου ολόκληρου του πληθυσμού της μελέτης. Σε μια σχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας με βάση τον τύπο μετάλλαξης, η HR της RFS κατά τη θεραπεία 36 μηνών στους ασθενείς με μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 ήταν 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Δεν μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα για άλλες λιγότερο συχνές υποομάδες μετάλλαξης λόγω του μικρού αριθμού των συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν.

Πίνακας 8 12-μηνι και 36-μηνι θεραπεία με Imatinib (Μελέτη SSGXVIII/AIO)

RFS	Σκέλος 12-μηνις θεραπείας %(CI)	Σκέλος 36-μηνις θεραπείας %(CI)
12 μήνες	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 μήνες	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 μήνες	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 μήνες	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 μήνες	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Επιβίωση		
36 μήνες	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 μήνες	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 μήνες	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

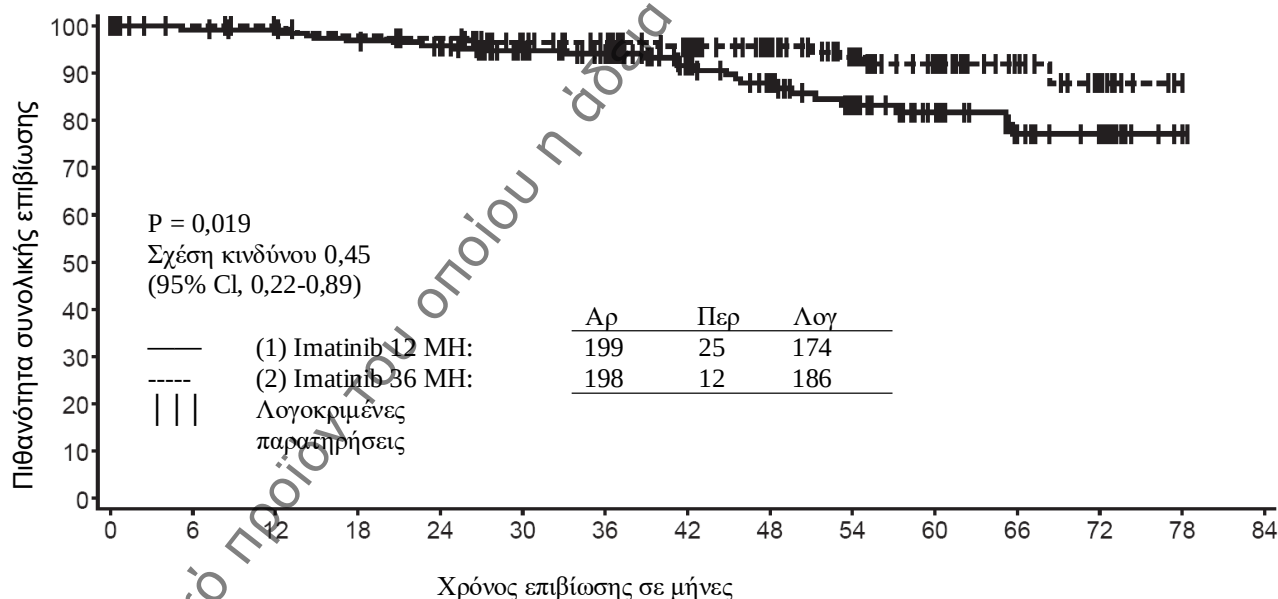
Εικόνα 1 Υπολογισμοί Kaplan-Meier για πρωταρχικό καταληκτικό σημείο επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής



Σε κίνδυνο : Περιστατικά

(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	

Εικόνα 2 Υπολογισμοί Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση (πληθυσμός ITT)



Σε κίνδυνο : Περιστατικά

(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	

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με GIST θετικό σε c-Kit. Σε 7 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν δεκαεπτά (17) ασθενείς με GIST (με ή χωρίς Kit και PDGFR μεταλλάξεις). Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 8 έως 18 ετών και τους χορηγήτο imatinib σε επικουρική και μεταστατική κατάσταση σε δοσολογίες από 300 έως 800 mg ημερησίως. Για την πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών που έκαναν θεραπεία για GIST δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν c-Kit ή PDGFR μεταλλάξεις που πιθανό να οδήγησαν σε ανάμεικτα κλινικά αποτελέσματα.

Κλινικές μελέτες σε DFSP

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

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με DFSP. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με DFSP και PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από νεογέννητα έως 14 ετών και τους χορηγείτο imatinib σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 400 έως 520 mg/m² ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί μερική και/ή πλήρης ανταπόκριση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του Imatinib

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Το imatinib και ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνοντο για περίπου 65% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (AUC_(0-48h)). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια αποτελείται από έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το πιο σημαντικό ένζυμο του ανθρωπίνου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαίνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξυουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC₅₀ 50 μΜ) και η φλουκοναζόλη (IC₅₀ 118 μΜ) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

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

Αποβολή

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

Φαρμακοκινητική στο πλάσμα

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο t_{1/2} ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η μια φορά την ημέρα δοσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση ήταν γραμμική και δοσοαναλογική στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg imatinib μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική του imatinib σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολογία ήταν μία φορά την ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με GIST

Σε ασθενείς με GIST η έκθεση σε σταθερή κατάσταση ήταν 1,5 φορές υψηλότερη απ' αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ για την ίδια δοσολογία (400 mg ημερησίως). Με βάσει τις προκαταρκτικές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε πληθυσμό ασθενών με GIST, τρεις μεταβλητές (λευκωματίνη, λευκοκύτταρα και χολερυθρίνη) ανευρέθησαν να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη φαρμακοκινητική της imatinib. Οι μειωμένες τιμές της λευκωματίνης προκάλεσαν μειωμένη κάθαρση (CL/f) και τα υψηλότερα επίπεδα των λευκοκυττάρων οδήγησαν σε μείωση του κλάσματος CL/f. Εντούτοις αυτές οι συσχετίσεις δεν είναι επαρκώς καταφανείς για να δικαιολογήσουν ρύθμιση της δόσης. Σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων μπορεί πιθανόν να οδηγήσει σε ηπατική δυσλειτουργία και μειωμένο μεταβολισμό.

Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών). Αυτή η αλλαγή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στη κάθαρση του imatinib είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg, η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 l/h, ενώ για ένα ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 l/h. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν τη ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους. Το γένος δεν επηρεάζει τη κινητική του imatinib.

Φαρμακοκινητική στα παιδιά

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς το imatinib απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 360 mg/m²/ημέρα στα παιδιά επετεύχθη παρόμοια έκθεση, όπως με τις δόσεις 400 mg και 600 mg αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς. Η σύγκριση της AUC₍₀₋₂₄₎ την ημέρα 8 και την ημέρα 1 σε δόση 340 mg/m²/ημέρα αποκάλυψε άθροιση κατά 1,7 φορές του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

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

Οργανική λειτουργική δυσλειτουργία/δυσλειτουργία

Το imatinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ'ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφαλείας του imatinib εκτιμήθηκαν σε αρουραίους, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

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

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

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

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

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

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρισμα, το βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μειώθηκαν στη δόση των 60 mg/kg, δόση περίπου ανάλογης με εκείνη των 800 mg ημερησίως, βάσει της επιφάνειας σώματος. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις ≤ 20 mg/kg. Επίσης στους σκύλους, σε από του στόματος δόσεις > 30 mg/kg παρατηρήθηκε ελαφριά έως μέτρια μείωση στη σπερματογένεση. Όταν οι θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν αγωγή 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρισμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, τα θηλυκά ποντίκια είχαν σημαντικές απώλειες εμβρύων μετά την εμφύτευση και μειωμένο αριθμό ζωντανών νεογνών. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις ≤ 20 mg/kg.

Σε μια μελέτη προ και μετά-γεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, με από του στόματος δόση, παρατηρήθηκαν ερυθρές εκκρίσεις από τον κόλπο της μητέρας, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα την ημέρα 14 ή την ημέρα 15 της κύησης. Στην ίδια δόση ο αριθμός των θνησιγενών νεογνών και επίσης αυτών που πέθαναν τις ημέρες 0 έως 4 μετά τον τοκετό ήταν αυξημένες. Στη γενιά F₁ στο ίδιο επίπεδο δόσης, το μέσο βάρος σώματος παρουσίαζε ελάττωση από τη γέννηση μέχρι την τελική θανάτωση και ο αριθμός των νεογνών που επέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F₁ δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επαναρροφήσεων και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F₁ ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib ήταν τερατογόνο στους αρουραίους, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, σε δόσεις > 100 mg/kg, περίπου ανάλογης της μέγιστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάσει της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκεφαλο ή εγκεφαλοκλήλη, από εσμικρυσμένο μετωπιαίο οστόν και απόντα βρεγματικά οστά. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≤ 30 mg/kg.

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

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρρένων στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλέων σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα. Η παθολογοανατομική εξέταση των απογόνων αποκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους για θυσία τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένος της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένος της ακροποσθίας και κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυροειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

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

Ο μηχανισμός από τη μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους και η συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με τον άνθρωπο δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαλιτιτόλη, υγρό (E965)
Γλυκερόλη (E422)
Νάτριο βενζοϊκό (E211)
Ακεσουλφάμη καλλιστόχος (E950)
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Βελτιωτικό γεύσης χαμαικέραση (φράουλα) (αρωματικά συστατικά, τριαξικό γλυκερύλιο, νερό, κιτρικό τριαξικό)
Υδωρ κεκαθαμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη
3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα
30 μέρες; αποθηκεύστε τη φιάλη σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μπουκάλι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου από κεχριμπάρι με πόμα ασφαλείας για παιδιά (επένδυση TE-EPE) που περιέχει 150 ml πόσιμου διαλύματος.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη και μία σύριγγα από του στόματος πολυπροπυλενίου των 10 ml (βαθμονομημένη σε προσυζητήσεις 0,25 ml, ισοδύναμη με 20 mg imatinib) μαζί με προσαρμογέα πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Imatinib Koanaa 80 mg / mL πόσιμο διάλυμα

EU/1/21/1568/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον ιστότοπο των Ευρωπαϊκών Φαρμάκων Οργανισμός <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Αυστρία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib Koanaa 80 mg / Ml πόσιμο διάλυμα
imatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg imatinib (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα έκδοχα περιέχουν βενζοϊκό νάτριο (E 211) και υγρή μαλτιτόλη (E 965).

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

150 ml φιάλη και μια σύριγγα από του στόματος 10 ml μαζί με έναν προσαρμογέα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από 30 ημέρες από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

Μετά το άνοιγμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischenamend,
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1568/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Koanaa 80 mg / mL πόσιμο διάλυμα (μόνο για το εξωτερικό κουτί)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imatinib Koanaa 80 mg / mL πόσιμο διάλυμα imatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Imatinib Koanaa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Imatinib Koanaa
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Koanaa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Koanaa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Imatinib Koanaa και ποιά είναι η χρήση του

Το Imatinib Koanaa είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

Το Imatinib Koanaa είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες και παιδιά για:

- **Χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.
- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία συγκεκριμένα παθολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται λεμφοβλάστες) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το imatinib αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Το Imatinib Koanaa επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το imatinib αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το imatinib αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST).** Το GIST είναι ένας όγκος του στομάχου και των εντέρων. Εκδηλώνεται από την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη των υποστηρικτικών ιστών αυτών των οργάνων.
- **Δερματοϊνোসάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το imatinib αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Koanaa ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Imatinib Koanaa

Το Imatinib Koanaa θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθείστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από τον γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σ' αυτό το φυλλάδιο.

Μην πάρετε το Imatinib Koanaa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο imatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στη παράγραφο 6).

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Koanaa.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Koanaa:

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Koanaa θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Koanaa, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για σας, **ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Koanaa .**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Koanaa. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

Κατά τη θεραπεία με Imatinib Koanaa, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αυξηθεί το σωματικό σας βάρος πολύ γρήγορα. Το Imatinib Koanaa μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).

Ενώ παίρνετε Imatinib Koanaa, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

Παιδιά και έφηβοι

Το Imatinib Koanaa είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSF, GIST και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Koanaa μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

Άλλα φάρμακα και Imatinib Koanaa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να παρεμβαίνουν με τη δράση του Imatinib Koanaa όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Koanaa είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Koanaa λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Koanaa μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Koanaa δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Koanaa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Koanaa και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Koanaa πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή υπνηλία ή να παρουσιάσετε θολή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

Το Imatinib Koanaa περιέχει μαλτιτόλη και νάτριο βενζοϊκό

Το Imatinib Koanaa περιέχει μαλτιτόλη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml πόσιμου διαλύματος, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,2 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) σε κάθε ml.

3. Πως να πάρετε το Imatinib Koanaa

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Koanaa γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Koanaa μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Koanaa εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Πόσο Imatinib Koanaa να πάρετε

Χρήση σε ενήλικες

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα λύση Imatinib Koanaa πρέπει να πάρετε.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για ΧΜΛ:

Η συνήθης δόση έναρξης είναι είτε 400mg ή 600mg:

- 400 mg που λαμβάνονται ως 5 mL μία φορά την ημέρα.
- 600 mg που λαμβάνονται ως 7,5 mL μία φορά την ημέρα.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για GIST:

Η δόση έναρξης είναι 400 mg, που λαμβάνονται ως 5 mL μια φορά την ημέρα.

Για ΧΜΛ και GIST, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (10 mL), θα πρέπει να πάρετε 5 mL το πρωί και 5 mL το βράδυ.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για Ph+ΟΛΛ:

Η δόση έναρξης είναι 600 mg, που λαμβάνονται ως 7,5 mL μία φορά την ημέρα.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:

Η δόση έναρξης είναι 400 mg, που λαμβάνονται ως 5 mL μια φορά την ημέρα.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:

Η δόση έναρξης είναι 100 mg, που λαμβάνονται ως 1,25 mL μια φορά την ημέρα. Ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως 5 mL μια φορά την ημέρα.

- Εάν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:

Η δόση είναι 800 mg (10 mL) την ημέρα, που λαμβάνονται ως 5 mL το πρωί και 5mL το βράδυ.

Χρήση σε παιδιά και έφηβους

Ο γιατρός θα σας πει πόσο Imatinib Koanaa πρέπει να χορηγηθεί στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Koanaa που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το σωματικό βάρος και το ύψος του σώματος. Η συνολική ημερήσια δόση σε παιδιά και έφηβους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg για ΧΜΛ και τα 600 mg για Ph+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφ'άπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imatinib προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Πάρτε το imatinib με ένα γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερό. Αυτό θα σας βοηθήσει να προστατευτείτε από προβλήματα στο στομάχι κατά τη λήψη του Imatinib Koanaa.

Μέτρηση της δόσης σας χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη από του στόματος σύριγγα

Η συσκευασία σας περιέχει μια φιάλη με διάλυμα και μια πλαστική σύριγγα από το στόμα για τη μέτρηση της σωστής ποσότητας υγρού που σας έχει συνταγογραφηθεί. Οι αριθμοί στο πλάι δείχνουν πόσα χιλιοστόλιτρα (ml) υγρού έχετε μέσα στη σύριγγα.

Ισοδυναμία δόσης για τη σύριγγα

Κάθε 20 mg = 0,25 ml

Ποσότητα του imatinib (mg)	Μετρημένο ποσό (mL)	Ποσότητα του imatinib (mg)	Μετρημένο ποσό (mL)	Ποσότητα του imatinib (mg)	Μετρημένο ποσό (mL)	Ποσότητα του imatinib (mg)	Μετρημένο ποσό (mL)
100mg	1.25ml	280mg	3.5ml	460mg	5.75ml	640mg	8ml
120mg	1.5ml	300mg	3.75ml	480mg	6ml	660mg	8.25ml
140mg	1.75ml	320mg	4ml	500mg	6.25ml	680mg	8.5ml
160mg	2ml	340mg	4.25ml	520mg	6.5ml	700mg	8.75ml
180mg	2.25ml	360mg	4.5ml	540mg	6.75ml	720mg	9ml
200mg	2.5ml	380mg	4.75ml	560mg	7ml	740mg	9.25ml
220mg	2.75ml	400mg	5ml	580mg	7.25ml	760mg	9.5ml
240mg	3ml	420mg	5.25ml	600mg	7.5ml	780mg	9.75ml
260mg	3.25ml	440mg	5.5ml	620mg	7.75ml	800mg	10ml

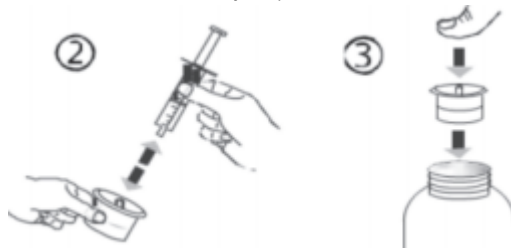
Η δοσολογία πρέπει να είναι στην πλησιέστερη μετρούμενη ποσότητα σε mL για ασθενείς με παιδιατρική.

Οδηγίες χρήσης:

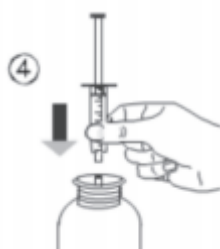
- Ανοίξτε τη φιάλη: πιέστε το καπάκι και γυρίστε το αριστερόστροφα (εικόνα 1)



- Διαχωρίστε τον προσαρμογέα από τη σύριγγα (εικόνα 2). Τοποθετήστε τον προσαρμογέα στο λαιμό της φιάλης (σχήμα 3). Βεβαιωθείτε ότι είναι καλά στερεωμένο.

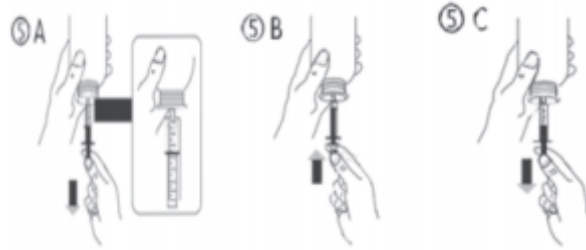


- Πάρτε τη σύριγγα και βάλτε την στο άνοιγμα του προσαρμογέα (εικόνα 4). Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα (εικόνα 5).

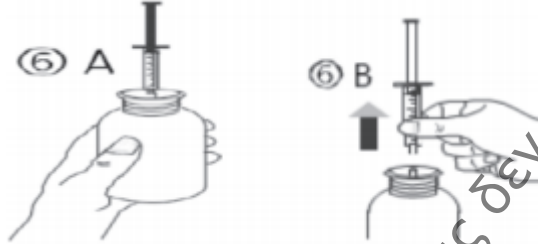


- Γεμίστε τη σύριγγα με μια μικρή ποσότητα διαλύματος τραβώντας το έμβολο προς τα κάτω (εικόνα 5A)

και, στη συνέχεια, πιέστε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρέσετε οποιαδήποτε πιθανή φυσαλίδα (εικόνα 5B). Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το σήμα βαθμονόμησης που αντιστοιχεί στην ποσότητα σε χιλιοστόλιτρα (ml) που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας (εικόνα 5C).



- Γυρίστε τη φιάλη προς τα πάνω (εικόνα 6A). Αφαιρέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα (σχήμα 6B).



- Βάλτε το άκρο της σύριγγας στο στόμα σας και σπρώξτε αργά το έμβολο για να πάρετε το φάρμακο.
- Πίνετε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας.
- Κλείστε τη φιάλη με το πλαστικό βιδωτό καπάκι.
- Πλύνετε τη σύριγγα μόνο με νερό.

Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Koanaa

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Koanaa κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Koanaa από την κανονική

Εάν τυχαία πήρατε περισσότερο διάλυμα, ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστείται ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος και το παρόν φύλλο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Koanaa

- Εάν ξεχάσετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ή **συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Koanaa, μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο, ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Koanaa μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.

- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1,000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλυκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και εμετό, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).
- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Αναπάντεχο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.
- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μυείς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πνευλικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωοθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδεδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Χρόνια νεφρική δυσλειτουργία.
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μυείς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imatinib Koanaa ή μετά από τη διακοπή της λήψης του Imatinib Koanaa.
- Οίδημα όπως γύρω στους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Νυγμός στα χέρια ή πόδια.
- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.
- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλισματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.
- Επώδυνες και/ή φλυκταίνωδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Koanaa

- Το φάρμακο αυρό πρέπει να φυλάσσεται μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Το περιεχόμενο της φιάλης πρέπει να απορριφθεί μετά από 30 ημέρες από το άνοιγμα.
- Μην χρησιμοποιείτε κουτί που έχει υποστεί ζημιά ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Imatinib Koanaa

- Η δραστική ουσία είναι το imatinib (ως μεσσυλικό). Ένα mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 80 mg imatinib (ως μεσσυλικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι μαλτιτόλη, υγρό (E965), γλυκερόλη (E422), βενζοϊκό νάτριο (E211), κάλιο ακεσουλφάμης (E950), μονοένυδρο κιτρικό οξύ, γεύση φράουλας (αρωματικά συστατικά, τριοξικός εστέρας γλυκερυλίου, νερό, κιτρικός τριαιθυλεστέρας), καθαρό νερό (ανατρέξτε στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μαλτιτόλη και την ποσότητα νατρίου).

Εμφάνιση του Imatinib Koanaa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Imatinib Koanaa είναι ένα διαγνές κίτρινο έως καστανοκίτρινο διάλυμα.

Το Imatinib Koanaa συσκευάζεται σε πορτοκαλί πλαστική φιάλη των 150 ml με ένα πόμα που είναι ανθεκτικό στα παιδιά και περιέχει 150 ml πόσιμου διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη και μία σύριγγα από του στόματος των 10 ml με προσαρμογέα (βαθμονομημένη σε προσαυξήσεις 0,25 ml, ισοδύναμη με 20 mg imatinib).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Αυστρία

Παρασκευαστής

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Marketing Κάτοχος εξουσιοδότησης.

Αυτό το φυλλάδιο αναθεωρήθηκε τελευταία το