

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib/Krka 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Imatinib/Krka 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Imatinib/Krka 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ιματινίμπης (ως μεσυλική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 114 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Imatinib/Krka 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ιματινίμπης (ως μεσυλική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 456 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

100 mg: Πορτοκαλί-καφέ, στρογγυλά (διαμέτρου 11 mm), ελαφρώς αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξότμητες άκρες και χαραγή στη μία πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

400 mg: Πορτοκαλί καφέ, ωοειδή (διαστάσεων 22 mm x 9 mm), αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imatinib/Krka 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-PDGFRα αναδιάταξη.

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

Το Imatinib/Krka 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 της ιματινίμπης βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ΧΜΛ, στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης σε Ph+ ΟΛΛ, MDS/MPD, στα αιματολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε HES/CEL και στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST και DFSP και στην επιβίωση χωρίς υποτροπή σε επικουρικό GIST. Η εμπειρία με ιματινίμπη 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

### Δοσολογία

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

Για δόσεις 400 mg και άνω (βλέπε παρακάτω, δοσολογικές συστάσεις) είναι διαθέσιμο ένα δισκίο των 400 mg (μη διχοτομούμενο).

Για δόσεις εκτός των 400 mg και 800 mg (βλέπε παρακάτω, δοσολογικές συστάσεις) είναι διαθέσιμο ένα διχοτομούμενο δισκίο των 100 mg.

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.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα δισκία μπορούν να διαλυθούν σ' ένα ποτήρι είτε μεταλλικού νερού είτε χυμού μήλου. Ο απαιτούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετηθεί σε κατάλληλο όγκο υγρού (περίπου 50 ml για ένα δισκίο των 100 mg και 200 ml για ένα δισκίο των 400 mg) και να ανακατευτούν με ένα κουτάλι. Το εναίωρημα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά την πλήρη διάλυση του δισκίου ή των δισκίων.

### Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του Imatinib/Krka 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 10<sup>9</sup>/l.

Η συνιστώμενη δόση του Imatinib/Krka 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 10<sup>9</sup>/l, μη σχετιζόμενα με τη θεραπεία.

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

Διάρκεια αγωγής: Σε κλινικές μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με ιματινίμη 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 υπ' όψιν 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 ενεργειών στις υψηλότερες δοσολογίες.

#### Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιά

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφ'άπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μια το πρωί και μια το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

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

Αύξηση της δόσης από  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  ημερησίως σε  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  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/Krka 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, η ιματινίμη έχει δείχθει να είναι αποτελεσματική και ασφαλής 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 ιματινίμη μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγθέν θεραπευτικό πρόγραμμα αλλά γενικά οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στην ιματινίμη έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

Σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, η μονοθεραπεία με ιματινίμη 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/m<sup>2</sup>). Σε παιδιά με Ph+ ΟΑΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 600 mg).

#### Δοσολογία για MDS/MPD

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

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με ιματινίμπη 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/Krka 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/Krka είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό κακόηθες GIST.

Περιορισμένος αριθμός δεδομένων υπάρχει 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 ιματινίμπη 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/Krka είναι 400 mg/ημέρα για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών μετά από εγχείρηση GIST. Η διάρκεια της ιδανικής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. 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/Krka 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 της ιματινίμπης, η αγωγή θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου επιλυθεί το γεγονός. Κατόπιν η αγωγή μπορεί να επαναληφθεί καταλλήλως, ανάλογα με την αρχική σοβαρότητα του γεγονότος.

Εάν παρουσιασθούν αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πενταπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, η ιματινίμπη θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο από 1,5 φορά του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με ιματινίμπη 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 και στους εφήβους από 340 σε 260 mg/m<sup>2</sup>/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 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Επανάληψη αγωγής με την ιματινίμπη στην 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 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Επανάληψη αγωγής με την ιματινίμπη στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη ιματινίμπης στη μειωμένη δόση των 300 mg.
Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Επανάληψη αγωγής με την ιματινίμπη στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση). 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη ιματινίμπης στη μειωμένη δόση των 260 mg/m <sup>2</sup> .
Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης της ιματινίμπης στα 400 mg. 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 300 mg. 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg.
Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης της ιματινίμπης στα 260 mg/m <sup>2</sup> . 3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m <sup>2</sup> . 4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l,

		κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (στη δόση των 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Διακοπή της ιματινίμπης μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Επανάληψη της αγωγής με την ιματινίμπη στα 600 mg. 3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη ιματινίμπης στη μειωμένη δόση των 400 mg.
ANC=απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων <sup>a</sup> που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας		

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει εμπειρία στα 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 της ιματινίμπης σε παιδιά και εφήβους με MDS/MPD, DFSP, GIST και HES/CEL ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές. Τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:

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

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Η ταυτόχρονη χρήση της ιματινίμης 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 στην ιματινίμη και πιθανά να αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγών του CYP3A4 και ιματινίμης θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Υποθυρεοειδισμός

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

#### Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός της ιματινίμης 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 δυσλειτουργία.

Έχουν παρατηρηθεί με την ιματινίμη περιστατικά ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατικής νέκρωσης. Όταν η ιματινίμη 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 η ιματινίμη συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 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 ιματινίμη. Γι' αυτόν τον 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 στους ηλικιωμένους 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 ανεπάρκειας ή ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται.



Σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) με λανθάνουσα διήθηση 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 ιματινίμη. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή της ιματινίμης. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί όχι συχνά με την ιματινίμη μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με ιματινίμη 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 της ιματινίμης. 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 την ιματινίμη 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 προδιαθεσικοί παράγοντες (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 οξέος πριν την έναρξη της χορήγησης της ιματινίμης (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 ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο 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/Krka. 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/Krka 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 ιματινίμη. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους

ασθενείς ώστε να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό και αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

#### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οι αναστολές τυροσίνης κινάσης BCR-ABL (TKIs) έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών για το Imatinib/Krka (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με TMA σε ασθενή που λαμβάνει Imatinib/Krka, 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/Krka δεν πρέπει να επαναληφθεί.

#### Εργαστηριακές δοκιμές

Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να διεξάγονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμη. Η θεραπευτική αγωγή με ιματινίμη 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 ιματινίμη 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 ιματινίμη.

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση της ιματινίμης 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 την ιματινίμη, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η μακροχρόνια αγωγή με ιματινίμη 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 ιματινίμη και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία, η κατάλληλη διαχείριση και αγωγή θα πρέπει να συναγογραφείται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν ιματινίμη. 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 ιματινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Imatinib/Krka περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμης στο πλάσμα

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (π.χ. αναστολές πρωτεάσης όπως ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη,

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 της ιματινίμης. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση στην ιματινίμη (η μέση  $C_{max}$  και η AUC της ιματινίμης ανήλθε σε 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχωρηγήθηκε με μία εφ'άπαξ δόση κετοконаζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η ιματινίμη με αναστολείς της οικογένειας CYP3A4.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμης 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 στην ιματινίμη, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγηθείσα θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ'άπαξ δόση 400 mg ιματινίμης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της  $C_{max}$  και AUC(0-∞) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοιχών τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήγη γλοιώματα που έλαβαν θεραπεία με ιματινίμη όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα επαγωγής ενζύμων (EIAED) όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινυτοΐνη. Η AUC στο πλάσμα για την ιματινίμη μειώθηκε κατά 73% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν EIAEDs. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και της ιματινίμης θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### **Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από την ιματινίμη**

Η ιματινίμη αυξάνει τη μέση  $C_{max}$  και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2 έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από την ιματινίμη. Γι'αυτόν τον λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η ιματινίμη με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμη, δοσεταξέλη και κινιδίνη). Η ιματινίμη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων 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 της ιματινίμης, 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* η ιματινίμη αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Η ιματινίμη στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την  $C_{max}$  και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 23% (90%CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν η ιματινίμη συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο όπως η μετοπρολόλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοπρολόλη.

*In vitro*, η ιματινίμη αναστέλλει τη Ο-γλυκορουδινίαση της παρακεταμόλης με τιμή  $K_i = 58,5 \mu\text{mol/l}$ . Η αναστολή αυτή δεν έχει παρατηρηθεί *in vivo* μετά την χορήγηση ιματινίμης 400 mg και παρακεταμόλης 1000 mg. Δεν έχουν μελετηθεί υψηλότερες δόσεις ιματινίμης και παρακεταμόλης.

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν η ιματινίμη 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 η ιματινίμη (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 της ιματινίμης με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1) αλλά οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ της ιματινίμης και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων δεν έχουν καλά χαρακτηριστεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιματινίμης όπως ηπατοτοξικότητα, μυελοκαταστολή ή άλλες μπορεί να αυξηθούν και έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση με L-ασπαραγινάση θα μπορεί πιθανόν να συσχετισθεί με αυξημένη ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Γι' αυτόν το λόγο η χρήση της ιματινίμης σε συνδυασμό απαιτεί ιδιαίτερη προφύλαξη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της ιματινίμης σε έγκυες γυναίκες. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυτόματες αποβολές και συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά από γυναίκες που έχουν λάβει ιματινίμη. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Η ιματινίμη 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.

##### Θηλασμός

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός πληροφοριών για τη κατανομή της ιματινίμης στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θήλαζαν αποκάλυψαν ότι τόσο η ιματινίμη 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 την ιματινίμη και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση της ιματινίμης 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 ιματινίμης είναι άγνωστα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ιματινίμη.

##### 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 ιματινίμη, όσον αφορά την επίδραση του στην γονιμότητα και την γαμετογένεση. Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με ιματινίμη 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 ιματινίμη. Γι' αυτόν τον 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 ενεργειών 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 φαρμακευτικού προϊόντος, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με το φαρμακευτικό προϊόν, 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 φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης διακόπηκε στο 4% των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το φαρμακευτικό προϊόν.

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 ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) σχετιζόμενες με το φαρμακευτικό προϊόν και στις δύο ομάδες ήταν ήπια ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες και εξάνθημα. Τα επιπολής οιδήματα ήταν ένα συχνό εύρημα σε όλες τις κλινικές μελέτες και 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 της ιματινίμης.

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

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες 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 της ιματινίμης και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιοι ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής εξιδρωματικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του 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** Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία <sup>1</sup> , κολπίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη
<i>Σπάνιες:</i>	Μυκητίαση
<i>Μη γνωστές:</i>	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β*
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
<i>Σπάνιες:</i>	Σύνδρομο λύσης όγκου
<i>Μη γνωστές:</i>	Αιμορραγία όγκου/νέκρωση όγκου*
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
<i>Μη γνωστές:</i>	Αναφυλακτική καταπληξία*
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
<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
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
<i>Συχνές:</i>	Ανορεξία
<i>Όχι συχνές:</i>	Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, υπονατρία
<i>Σπάνιες:</i>	Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές:</i>	Αϋπνία
<i>Όχι συχνές:</i>	Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος
<i>Σπάνιες:</i>	Συγχυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κεφαλαλγία <sup>2</sup>
<i>Συχνές:</i>	Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία
<i>Όχι συχνές:</i>	Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία
<i>Σπάνιες:</i>	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα
<i>Μη γνωστές:</i>	Εγκεφαλικό οίδημα*
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές:</i>	Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση
<i>Όχι συχνές:</i>	Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας
<i>Σπάνιες:</i>	Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής
<i>Μη γνωστές:</i>	Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος*
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Τλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής

<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>3</sup> , πνευμονικό οίδημα
<i>Σπάνιες:</i>	Αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
<i>Μη γνωστές:</i>	Περικαρδίτιδα*, καρδιακός επιποματισμός*
<b>Αγγειακές διαταραχές<sup>4</sup></b>	
<i>Συχνές:</i>	Έξαψη, αιμορραγία
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
<i>Μη γνωστές:</i>	Θρόμβωση/εμβολή*
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
<i>Συχνές:</i>	Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπεξοκωτική συλλογή <sup>5</sup> , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα
<i>Σπάνιες:</i>	Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία
<i>Μη γνωστές:</i>	Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>11*</sup> , διάμεση πνευμονοπάθεια*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος <sup>6</sup>
<i>Συχνές:</i>	Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα
<i>Όχι συχνές:</i>	Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>7</sup> , ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα
<i>Σπάνιες:</i>	Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
<i>Μη γνωστές:</i>	Ειλεός/εντερική απόφραξη*, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα*, εκκολπωματίτιδα*, γαστρικού άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE)*
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
<i>Συχνές:</i>	Αύξηση ηπατικών ενζύμων
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος
<i>Σπάνιες:</i>	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>8</sup> , ηπατική νέκρωση
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα/έκζεμα/εξάνθημα
<i>Συχνές:</i>	Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, αντίδραση από φωτοευαισθησία
<i>Όχι συχνές:</i>	Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα, υποδερματίτιδα <sup>12</sup>
<i>Σπάνιες:</i>	Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), πέμφιγα*
<i>Μη γνωστές:</i>	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*, λειχνοειδή υπερκεράτωση*, ομαλός λειχήνας*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)*, ψευδοπορφυρία*

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας <sup>9</sup> , αρθραλγίας και οστικού πόνου <sup>10</sup>
<i>Συχνές:</i>	Οίδημα αρθρώσεων
<i>Όχι συχνές:</i>	Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων, οστεονέκρωση*
<i>Σπάνιες:</i>	Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομυόλυση/μυοπάθεια
<i>Μη γνωστές:</i>	Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνότητα ούρησης
<i>Μη γνωστές:</i>	Νεφρική ανεπάρκεια χρόνια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου
<i>Σπάνιες:</i>	Αιμορραγικό ωχρό σωματίο/αιμορραγική κύστη ωοθήκης
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση
<i>Συχνές:</i>	Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, ρίγη
<i>Όχι συχνές:</i>	Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	Αύξηση βάρους
<i>Συχνές:</i>	Μείωση βάρους
<i>Όχι συχνές:</i>	Αύξηση κρεατινίνης αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογονάσης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος
<i>Σπάνιες:</i>	Αύξηση αμυλάσης αίματος

\*Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κυρίως κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της ιματινίμπης 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 στην ιματινίμπη.

- 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 ανεπάρκειας 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 υπεζοκωτική 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 ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.



- 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιματινίμη 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.
- 12 Συμπεριλαμβανομένου οζώδους ερυθήματος.

#### 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  $\geq 750$  mg (μελέτη φάσης I). 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 ιματινίμη 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.

Στη μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά 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 ανεπάρκειας. Κάποιοι απ' αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση παρακεταμόλης.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια 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. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με ιματινίμη, 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, όρεξη μειωμένη.

1800 με 3200 mg (έως και 3200 mg ημερησίως για 6 ημέρες): Αδυναμία, μυαλγία, φωσφοκινάση κερατινίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, 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, τρανσαμινάσες αυξημένες.

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς BCR-ABL της κινάσης της τυροσίνης, κωδικός ATC: L01EA01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ιματινίμη είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει την δράση της Bcr-Abl κινάση 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). Η ιματινίμη επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινασών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ιματινίμη είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές γραμμές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε φρέσκα

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

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

Η ιματινίμη 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*, η ιματινίμη 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. Η ιματινίμη 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 της ιματινίμης 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, ανοιχτού σχεδιασμού, 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 προηγούμενα είχε αποτύχει η θεραπεία με ιντερφερόνη-α (IFN-α). Μια μεγάλη, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ. Επιπλέον, παιδιά και έφηβοι 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  $\geq 60$  χρόνων και το 10–12% των ασθενών ηλικίας  $\geq 70$  χρόνων.

#### Χρόνια φάση, νεοδιαγνωσθείσα φάση

Αυτή η μελέτη φάσης III σε ενήλικες ασθενείς συνέκρινε την αγωγή με ιματινίμη 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 της ιματινίμης, οι ασθενείς έλαβαν 400 mg ημερησίως. Στο σκέλος της INF, χορηγήθηκε στους ασθενείς μια δόση στόχος INF των 5 MIU/m<sup>2</sup>/ημέρα υποδορίως σε συνδυασμό με υποδόρια Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/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  $\geq 60$  χρόνων. Υπήρχαν 59% άρρενες και 49% θήλεις 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 ιματινίμης και IFN αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της δεύτερης γραμμής θεραπείας με την ιματινίμη ήταν 64 μήνες. Συνολικά, σε ασθενείς που έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία η κατά μέσο όρο ημερήσια δόση που δόθηκε ήταν  $406 \pm 76$  mg. Το πρωταρχικό 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 ανταποκρίσεως παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

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

(Καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης)	ιματινίμπη n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Αιματολογική ανταπόκριση</b>		
CHR ποσοστό n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση</b>		
Μέγιστη ανταπόκριση n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Πλήρης CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Μερική CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Μοριακή ανταπόκριση**</b>		
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		
<b>Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):</b>		
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, αιμοπετάλια < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, μυελοκύτταρα+μεταμυελοκύτταρα < 5% στο αίμα, όχι βλάστες και προμυελοκύτταρα στο αίμα, βασεόφιλα < 20%, όχι εξωμυελική συμμετοχή		
<b>Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης:</b> 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.		
<b>Κριτήρια μέγιστης μοριακής ανταπόκρισης:</b> στο περιφερικό αίμα, μείωση κατά ≥3 λογαρίθμων στη ποσότητα των Bcr-Abl μεταγραφών (μέτρηση της αναστροφής μεταγραφάσης με δοκιμασία real time ποσοτική PCR) αναφορικά με καθορισμένη βασική τιμή αναφοράς.		

Τα ποσοστά της πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης, της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε θεραπεία πρώτης γραμμής εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη προσέγγιση Kaplan-Meier για την οποία αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν δεν υπολογίσθηκαν την ημέρα της τελευταίας εξέτασης. Χρησιμοποιώντας αυτή τη προσέγγιση τα εκτιμώμενα αθροιστικά ποσοστά ανταπόκρισης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής με ιματινίμπη 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 της ιματινίμπης: σε 37 (6,7%) εμπλεκόταν εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική κρίση, 31 (5,6%) απώλεια της MCyR, 15 (2,7%) απώλεια της CHR ή αύξηση των λευκοκυττάρων και 10 (1,8%) μη συσχετιζόμενοι με ΧΜΛ θάνατοι. Αντίθετα υπήρξαν 165 (29,8%) συμβάματα στην ομάδα IFN+Ara-C από τα οποία 130 εμφανίσθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπεία με IFN+Ara-C.

Το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση στους 84 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της ιματινίμπης 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 του τέταρτο και πέμπτο χρόνο. Η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 84 μήνες ήταν 81,2% στο σκέλος ιματινίμπης και 60,6% στο σκέλος ελέγχου ( $p<0,001$ ). Τα ετήσια ποσοστά της εξέλιξης σε οποιοδήποτε τύπο για την ιματινίμπη επίσης μειώθηκαν με το χρόνο.

Ένα σύνολο 71 (12,8%) και 85 (15,4%) ασθενών κατέληξαν στις ομάδες ιματινίμπης 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 ιματινίμπης 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 στην ιματινίμπη. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ιματινίμπη στην επιβίωση σε χρόνια φάση, σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ εξετάστηκε περαιτέρω σε αναδρομική ανάλυση των παραπάνω αναφερομένων δεδομένων με ιματινίμπη με τα πρωταρχικά δεδομένα από μια μελέτης Φάσης III που χρησιμοποιήθηκε IFN+Ara-C ( $n=325$ ) με πανομοιότυπο θεραπευτικό σχήμα. Σε αυτή την αναδρομική ανάλυση, η υπεροχή της ιματινίμπης έναντι του IFN+Ara-C στη συνολική επιβίωση καταδείχθηκε ( $p<0,001$ ). Μέσα σε χρονικό διάστημα 42 μηνών κατέληξαν 47 (8,5%) ασθενείς σε ιματινίμπη 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 ιματινίμπη. 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 ξαναπρόκτησαν 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 ξαναπρόκτησε 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 ενέργειες ήταν οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό, επιπεφυκίτιδα και αύξηση των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες 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 επέτυχε αιματολογική ανταπόκριση (36% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και 22% των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή). Το ποσοστό της ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν τα 600 mg (33%) συγκρινόμενο με τους ασθενείς που έλαβαν τα 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Η ισχύουσα εκτίμηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή ήταν 7,7 και 4,7 μήνες, αντίστοιχα.

#### Λεμφοειδής βλαστική κρίση

Περιορισμένος αριθμός ασθενών εισήχθησαν σε μελέτες φάσης 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 <sub>95%</sub> )		
Αιματολογική ανταπόκριση <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)

Πλήρης (Επιβεβαιωμένη <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6– 47,2]	20% (16%)[11,3– 21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Μερική	12%	7%	8%

<sup>1</sup> **Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από διάστημα  $\geq 4$  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

<sup>2</sup> **Κυτταρογενετικά κριτήρια ανταπόκρισης:**

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

<sup>3</sup> 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 ιματινίμπης των 260 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=7) και 570 mg/m<sup>2</sup>/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 MycR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και αδιάγνωστη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης II μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ιματινίμπη 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με ιματινίμπη 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 MycR 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.

Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ

Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) της ιματινίμπης έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, η ιματινίμπη χρησιμοποιούμενη 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 ιματινίμπη 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 ιματινίμπη σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας (p=0,02). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ιματινίμπη και χημειοθεραπεία

σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 4) μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου και τα επίπεδα των bcr-abl μεταγραφών ήταν ίδια στα δύο σκέλη θεραπείας στις 8 εβδομάδες. Όπως ήταν αναμενόμενο βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης, την ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολουθούσαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης ( $p=0,01$ ) όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ( $p=0,02$ ).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έναν πληθυσμό 211 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε τέσσερις μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (AAU02, ADE04, AJP01 και AUS01) συμφωνούν με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Η ιματινίμη 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).

**Πίνακας 4 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιματινίμη**

<b>Μελέτη ADE10</b>	
Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-5. CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 3, 4, 5. MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1
Επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 6-7, 13-16. VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14. IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) ημέρα 1. Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 22-25, 29-32.
Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρες 1, 15. Από στόματος, 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-20.
Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5. VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5.
<b>Μελέτη AAU02</b>	
Θεραπεία εφόδου (de novo Ph+ ΟΛΛ)	Δαουνουροβικίνη 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1-3, 15-16. VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22. CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8. Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-7, 15-21. Από στόματος IDA 9 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-28. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.
Σταθεροποίηση (de novo Ph+ ΟΛΛ)	Ara-C 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v. (3 h), ημέρες 1-4. Μιτοξαντρόνη 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
<b>Μελέτη ADE04</b>	
Θεραπεία εισαγωγής για επίτευξη ύφεσης	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 3-5.



	MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Θεραπεία εφόδου I	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20. Δαουνορουβικίνη 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 6-7, 13-14.
Θεραπεία εφόδου II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 26, 46. Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45. Από στόματος 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 26-46.
Θεραπεία σταθεροποίησης	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. Βινδεσίνη 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρα 1. MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1. Ετοποσίδη 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) ημέρες 4-5. Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5.
<b>Μελέτη AJP01</b>	
Θεραπεία εφόδου	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), ημέρα 1. Δαουνορουβικίνη 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21. Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα.
Θεραπεία σταθεροποίησης	Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα: υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), ημέρες 2-3, για 4 κύκλους.
Συντήρηση	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ημέρα 1. Πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> από στόματος, ημέρες 1-5.
<b>Μελέτη AUS01</b>	
Θεραπεία εισαγωγής-σταθεροποίησης	Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11. Δοξορουβικίνη 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 4. DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσσοντας με MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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	

### Παιδιατρικοί ασθενείς

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 ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διαδοχικών ομάδων, μη τυχαιοποιημένη φάσης III δοκιμή, και έλαβαν θεραπεία με ιματινίμη 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εφόδου. Η ιματινίμη λαμβανόταν περιοδικά στις ομάδες 1-5, με αυξάνουσα διάρκεια και νωρίτερη έναρξη της ιματινίμης από ομάδα σε ομάδα, η ομάδα 1 λάμβανε τη χαμηλότερη σε ένταση και η ομάδα 5 την υψηλότερη σε ένταση αγωγή με ιματινίμη (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία ιματινίμης κατά τις πρώτες αγωγές χημειοθεραπείας). Η συνεχή ημερήσια έκθεση στην ιματινίμη νωρίς κατά τον κύκλο αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους ασθενείς (n=50) της ομάδας 5 βελτίωσε την 4-ετών επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) σε σύγκριση με το ιστορικό ελέγχου (n=120), που λάμβαναν συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς ιματινίμη (69,6% έναντι 31,6% αντίστοιχα). Η εκτιμημένη 4-ετών OS στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με 44,8% στο

ιστορικό ελέγχου. Είκοσι από τους πενήντα (40%) των ασθενών της ομάδας 5 έλαβαν μόσχευμα αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

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

Σταθεροποίηση ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 Ιφωσφαμίδη (1.8 g/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ IT μεθοτρεξάτη (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1ΜΟΝΟ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15
Σταθεροποίηση ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρα 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ
Επανεφόδος ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21
Εντατικοποίηση ομάδα 1 (9 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ημέρα IV): ημέρες 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> , q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 44
Επανεφόδος ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8 και 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4 δόσεις, iv): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21
Εντατικοποίηση ομάδα 2 (9 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ημέρα IV): ημέρες 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> , q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 44

Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> , IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 8-28 Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): ημέρες 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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 ακτινοβολήση (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 <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Παρακράτηση 6-MP κατά τις ημέρες 6-10 της κρανιακής ακτινοβολήσης που ξεκινά την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP κατά την 1 <sup>η</sup> ημέρα μετά την ολοκλήρωση της κρανιακής ακτινοβολήσης). Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 6-12	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-56 Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /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 = Λασπαραγινάση, 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, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, φάσης II/III μελέτη στην οποία συμμετείχαν 128 ασθενείς (1 έως < 18 ετών) που έλαβαν ιματινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας από αυτή την μελέτη φαίνεται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας της ιματινίμης στους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ.

#### Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ

Όταν η ιματινίμη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 αξιολογήσιμους 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+ ΟΛΛ κυμαινόταν από 2,6 έως 3,1 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση στους 401 αξιολογήσιμους ασθενείς κυμαινόταν από 4,9 έως 9 μήνες. Τα δεδομένα ήταν παρόμοια όταν επαναξιολογήθηκαν για να συμπεριληφθούν μόνο εκείνοι οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

#### Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με ιματινίμη σ' αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας την ιματινίμη 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 ιματινίμη 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 ιματινίμη. Οι 23 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτό το μητρώο έλαβαν ιματινίμη 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 ιματινίμη 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναθεωρημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς αποκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν ιματινίμη 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 της ιματινίμης 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 χορηγήτο ιματινίμη σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 92,5 έως 340 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, κυτταρογενετική ανταπόκριση και/ή κλινική ανταπόκριση.

#### Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας την ιματινίμη 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 ιματινίμης ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν ιματινίμη σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ' αυτούς

τους 117 ασθενείς FIP1L1-PDGFRα σύντηξη της κινάσης αναγνωρίστηκε. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFRα-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης επέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες ευαισθητοποιημένο τη 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 οργανικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακού και γαστρεντερικού συστήματος 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 χορηγήτο ιματινίμη σε δοσολογία 300 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως ή δοσολογίες από 200 έως 400 mg ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, πλήρης κυταρογενετική ανταπόκριση και/ή πλήρης μοριακή ανταπόκριση.

#### Κλινικές μελέτες σε ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST

Μια φάσης II, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό κακόηθες 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 κονίκλου, 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) n (%)
<b>Καλύτερη ανταπόκριση</b>	
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 της ιματινίμης 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 ασφάλειας, 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 της ιματινίμης.

#### Κλινικές μελέτες σε επικουρικό GIST

Στην επικουρική κατάσταση, η ιματινίμη 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  $\geq 3$  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: ιματινίμη 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.

Η ιματινίμη αύξησε σημαντικά την RFS, με 75% των ασθενών να βρίσκονται ελεύθεροι υποτροπής στους 38 μήνες στην ομάδα της ιματινίμης έναντι 20 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95% CIs, [30 – μη-προσδιορίσιμοι], [14– μη-προσδιορίσιμοι] αντίστοιχα), (ποσοστό κινδύνου = 0,398[0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Στον ένα χρόνο η συνολική RFS ήταν σημαντικά καλύτερη για την ιματινίμη (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	Συνολικός βαθμός κινδύνου (95%CI)*	Βαθμός RFS (%)	
					12 μήνες	24 μήνες
					Ιματινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ιματινίμη 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 100	97,8 έναντι 100
	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, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (SSG XVIII/AIO) σύγκρινε την θεραπεία με 400 mg/ημέρα ιματινίμπης 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 μιτωτικός δείκτης > 5/50 πεδία υψηλής ισχύος (HPF); ή διάμετρος όγκου > 10 cm και οποιοσδήποτε μιτωτικός δείκτης ή όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με μιτωτικό 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 ιματινίμπη αύξησαν σημαντικά την RFS σε σχέση με θεραπεία 12 μηνών με ιματινίμπη (με συνολική σχέση κινδύνου (HR) = 0,45 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Πίνακας 8, Εικόνα 1).

Επιπρόσθετα, θεραπεία 36 μηνών με ιματινίμπη παράτεινε σημαντικά την συνολική επιβίωση (OS) σε σχέση με θεραπεία 12 μηνών με ιματινίμπη (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.

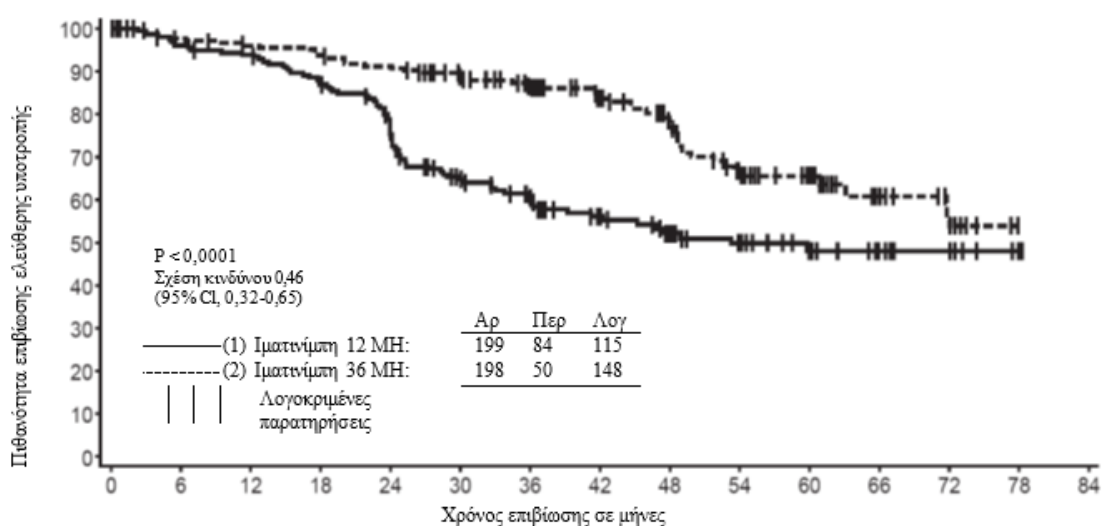
Ο συνολικός αριθμός θανάτων ήταν 25 για το σκέλος της θεραπείας 12 μηνών και 12 για το σκέλος της θεραπείας των 36 μηνών.

Η θεραπεία με ιματινίμπη 36 μηνών υπερέιχε 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-μηνια και 36-μηνια θεραπεία με ιματινίμπη (Μελέτη SSGXVIII/AIO)**

	Σκέλος 12-μηνης θεραπείας	Σκέλος 36-μηνης θεραπείας
<b>RFS</b>	<b>%(CI)</b>	<b>%(CI)</b>
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)
<b>Επιβίωση</b>		
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

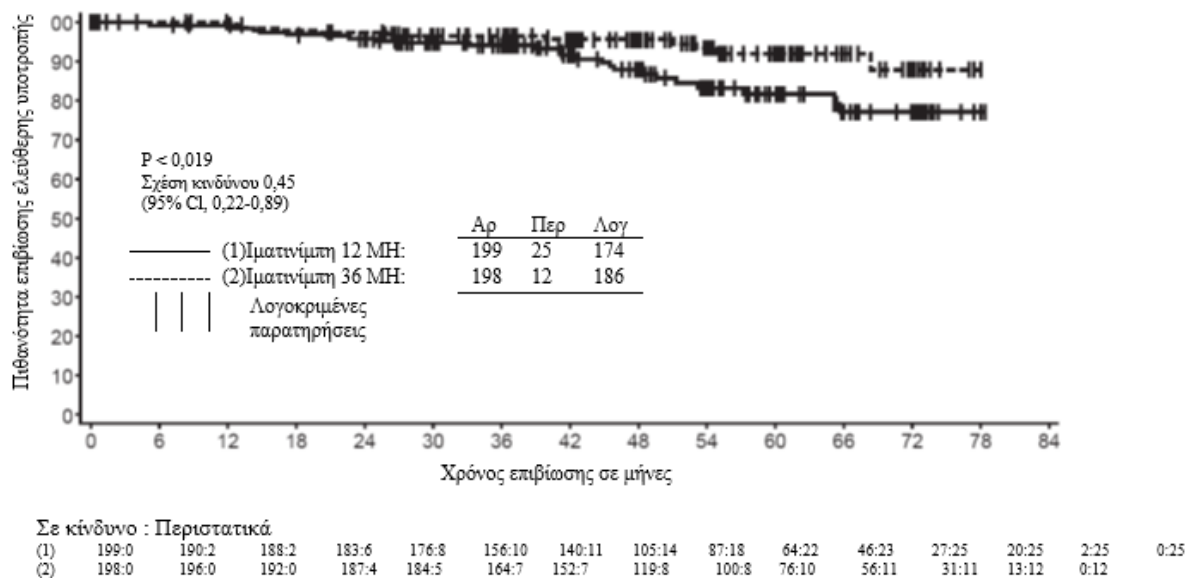


Σε κίνδυνο : Περιστατικά

(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)**



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 ιματινίμπη 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, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιματινίμπη 800 mg ημερησίως. Η ηλικία των DFSP ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 75 έτη. Το DFSP ήταν μεταστατικό, τοπικά υποτροπιάζον μετά την αρχική χειρουργική εκτομή και θεωρήθηκε ότι περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν θα επέφερε βελτίωση κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη. Η κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας 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 ιματινίμπη αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες μεμονωμένες αναφορές. Οι ενήλικες ασθενείς που αναφέρθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έλαβαν ιματινίμπη 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 ιματινίμπη.

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 χορηγήτο ιματινίμπη σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 400 έως 520 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί μερική και/ή πλήρης ανταπόκριση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική της ιματινίμπης

Η φαρμακοκινητική της ιματινίμπης 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 την ιματινίμπη είναι 98%. Η διακύμανση της AUC της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% στο επίπεδο των *in vitro* πειραμάτων, κύρια με την λευκωματίνη και την άλφαοξύ-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 την ιματινίμπη. Η πρωτεΐνη του πλάσματος που δεσμεύεται από τον N-διμεθυλιωμένο μεταβολίτη είναι παρόμοια με αυτή του γονικού φαρμάκου.

Η ιματινίμπη 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 ανθρώπινου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή της ιματινίμπης. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαΐνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξυουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC<sub>50</sub> 50 μM) και η φλουκοναζόλη (IC<sub>50</sub> 118 μM) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού της ιματινίμπης που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

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

#### Αποβολή

Βάσει της ανεύρεσης του συστατικού (ων) μετά από μια από του στόματος δόση σεσημασμένης με 14C ιματινίμπης, 81% περίπου της δόσης ανευρεθεί εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Η αμετάβλητη ιματινίμπη 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 δόσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη

δόση ήταν γραμμική και δοσοαναλογική στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg ιματινίμπης μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική της ιματινίμπης 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 ιματινίμπης. 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 ανεπάρκεια 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 της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης.

#### Φαρμακοκινητική στα παιδιά και στους εφήβους

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς η ιματινίμπη 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 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα στα παιδιά και στους εφήβους 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/m<sup>2</sup>/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 ιματινίμπη) η κάθαρση της ιματινίμπης 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 στην ιματινίμπη. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στην ιματινίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν 260 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 400 mg μια φορά ημερησίως) ή 340 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 600 mg μια φορά ημερησίως) ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων ασθενών που λάμβαναν 400 mg ή 600 mg μια φορά ημερησίως.

#### Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια

Η ιματινίμπη και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ' ό,τι 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 η ιματινίμπη δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου της ιματινίμπης 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 της ιματινίμπης (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 στην ιματινίμπη δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με

ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας της ιματινίμης εκτιμήθηκαν σε ποντίκια, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

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

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

Σε πιθήκους 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. Στα ποντίκια, 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 την ιματινίμη.

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

Η ιματινίμη δεν θεωρήθηκε γονοτοξικό, όταν δοκιμάστηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριολογικών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικίων) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για την ιματινίμη σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωσθήκη 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 μεταλλαξιγένεση στη δοκιμασία Ames. Ένα εξ αυτών των δύο ενδιάμεσων ήταν επίσης θετικό στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικίων.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικά ποντίκια 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 τα θηλυκά ποντίκια 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 στα ποντίκια, με από του στόματος δόση, παρατηρήθηκαν ερυθρές εκκρίσεις από τον κόλπο της μητέρας, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα την ημέρα 14 ή την ημέρα 15 της κύησης. Στην ίδια δόση ο αριθμός των θνησιγενών 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).

Η ιματινίμη ήταν τερατογόνο στα ποντίκια, 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 κολπικού ανοίγματος και διαχωρισμός της ακροποσθίας σε έκθεση περίπου 0,3 έως 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση της ιματινίμης 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 απεκάλυψε 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 30 mg/kg/ημέρα.

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη μονοϋδρική  
Αμυλο αραβοσίτου  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Κροσποβιδόνη  
Κολλοειδές πυρίτιο άνυδρο  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη δισκίου:*

Πολυβινυλαλκοόλη  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Τάλκης  
Οξειδίο του σιδήρου ερυθρό (E 172)  
Οξειδίο του σιδήρου κίτρινο (E 172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κυψέλη (φύλλο PVC/PE/PVDC film//Alu): 20, 30, 60, 90, 120 και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κυψέλη (φύλλο PVC/PE/PVDC film//Alu): 10, 30, 60 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

100 mg: 4382/17-01-2023

400 mg: 4383/17-01-2023

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

17 Ιανουαρίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

17 Ιανουαρίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)