

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Farmoz 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de imatinib (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, oblongos com bordo biselado, com a marcação 'H' numa face e '20' na outra face, "2" e "0" separados pela ranhura.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imatinib Farmoz está indicado para o tratamento de:

- doentes adultos e pediátricos diagnosticados de novo com leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (bcr-abl) (Ph+), para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de primeira linha.
- doentes adultos e pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica.
- doentes adultos e pediátricos diagnosticados de novo com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia (LLA Ph+) integrado com quimioterapia.
- doentes adultos com LLA Ph+ recorrente ou refratária em monoterapia.
- doentes adultos com síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas (MDS/MPD) associadas com rearranjos do gene do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR).
- doentes adultos com síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica com rearranjo FIP1L1-PDGFRα.

Não foi determinado o efeito do tratamento com Imatinib Farmoz sobre os resultados do transplante de medula óssea.

Imatinib Farmoz está também indicado para

- o tratamento de doentes adultos com tumores malignos do estroma gastrintestinal (GIST) Kit(CD117) positivos metastáticos e/ou irressecáveis.
- o tratamento adjuvante de doentes adultos que estejam em risco significativo de recorrência após ressecção de GIST Kit (CD117) positivos. Os doentes que tenham um risco baixo ou muito baixo de recorrência não deverão receber tratamento adjuvante.
- o tratamento de doentes adultos com dermatofibrossarcoma protuberans não resseccionáveis (DFSP) e doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia.

Em doentes adultos e pediátricos, a eficácia de Imatinib Farmoz baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevivência sem progressão da doença na LMC, em taxas de resposta hematológica e citogenética na LLA Ph+, MDS/MPD, nas taxas de resposta hematológica na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e em taxas de resposta objetiva em doentes adultos com GIST metastáticos e/ou irressecáveis e DFSP e na sobrevivência livre de recorrência no GIST adjuvante. A experiência com imatinib em doentes com MDS/MPD associadas com rearranjos do gene PDGFR é muito limitada (ver secção 5.1). Exceto nos casos de LMC em fase crónica diagnosticados

de novo, não há ensaios clínicos controlados demonstrativos de benefício clínico ou aumento da sobrevivência para estas doenças.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de doentes com neoplasias hematológicas e sarcomas malignos, conforme o adequado.

Para outras doses que não 400 mg e 800 mg (ver recomendação posológica abaixo) está disponível um comprimido divisível de 100 mg.

A dose prescrita deve ser administrada oralmente, com uma refeição e um grande copo de água para minimizar o risco de irritação gastrointestinal. As doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas uma vez por dia, enquanto que a dose de 800 mg deve ser administrada como 400 mg duas vezes por dia, de manhã e à noite.

Para os doentes que não possam engolir os comprimidos revestidos por película, os comprimidos podem ser dissolvidos num copo de água não gaseificada ou sumo de fruta. O número necessário de comprimidos deve ser colocado no volume de bebida apropriado (aproximadamente 50 ml para um comprimido de 100 mg e 200 ml para um comprimido de 400 mg) e mexido com uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a completa desintegração do(s) comprimido(s).

Posologia para LMC em doentes adultos

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 400 mg por dia em doentes adultos com LMC em fase crónica. Define-se fase crónica da LMC pela ocorrência de todos os seguintes critérios: blastos < 15% no sangue e medula óssea, basófilos no sangue periférico < 20%, plaquetas > 100 x 10⁹/l.

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 600 mg por dia em doentes adultos em fase acelerada. Define-se fase acelerada pela ocorrência de qualquer dos seguintes critérios: blastos no sangue ou medula óssea ≥ 15% mas < 30%, blastos + promielócitos ≥ 30% no sangue ou medula óssea (desde que blastos < 30%), basófilos no sangue periférico ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10⁹/l independentemente da terapêutica.

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 600 mg por dia em doentes adultos em crise blástica. Define-se crise blástica como blastos ≥ 30% no sangue, medula óssea ou doença extramedular que não hepatosplenomegalia.

Duração do tratamento: nos ensaios clínicos, o tratamento com imatinib foi mantido até progressão da doença. não foi estudado o efeito de interromper o tratamento após obtenção de resposta citogenética completa.

Pode ser considerado um aumento da dose de 400 mg para 600 mg ou 800 mg em doentes em fase crónica da doença, ou de 600 mg para 800 mg no máximo (administrados em 400 mg duas vezes por dia) em doentes em fase acelerada ou crise blástica, na ausência de reação adversa grave ao medicamento e neutropenia ou trombocitopenia graves não relacionadas com a leucemia, nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (em qualquer altura); insucesso em atingir uma resposta hematológica satisfatória após, pelo menos, 3 meses de tratamento; insucesso na obtenção de resposta citogenética após 12 meses de tratamento; ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética atingida anteriormente. Os doentes devem ser monitorizados rigorosamente após escalonamento da dose devido ao potencial para aumento da incidência de reações indesejáveis com doses superiores.

Posologia para LMC em crianças

A posologia em crianças deverá ser estabelecida com base na superfície corporal (mg/m²). Em crianças com LMC em fase crónica ou em fase avançada, é recomendada a administração da dose de 340 mg/m² por dia (não exceder a dose total de 800 mg). O tratamento pode ser administrado como uma dose diária única ou, em alternativa, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações – uma de manhã e uma à noite. A posologia recomendada baseia-se, atualmente, num pequeno número de doentes pediátricos (ver secções 5.1 e 5.2). Não há experiência de tratamento de crianças de idade inferior a 2 anos.

O aumento da dose de 340 mg/m² por dia para 570 mg/m² por dia (não exceder uma dose total de 800 mg) pode ser considerado em crianças na ausência de reações adversas medicamentosas graves e

neutropenia grave não relacionada com leucemia ou trombocitopenia nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (em qualquer altura), falha em alcançar uma resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento, falha em alcançar uma resposta citogenética após 12 meses de tratamento, ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética previamente alcançada. Os doentes devem ser monitorizados de perto após o escalonamento da dose dado o potencial das doses elevadas para um aumento da incidência de ocorrência de reações adversas.

Posologia para LLA Ph+ em doentes adultos

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 600 mg por dia em doentes adultos com LLA Ph+. Os peritos hematológicos na gestão da doença devem monitorizar o tratamento ao longo de todas as fases do tratamento.

Tratamento: Com base na informação existente, imatinib mostrou ser eficaz e seguro quando administrado em 600 mg por dia em associação com a quimioterapia na fase de indução, nas fases de consolidação e manutenção da quimioterapia (ver secção 5.1) para doentes adultos diagnosticados de novo com LLA Ph+. A duração do tratamento de Imatinib Farmoz pode variar com o programa do tratamento selecionado, mas em geral as exposições a longo termo com imatinib obtiveram melhores resultados.

Para os doentes adultos com LLA Ph+ recorrente ou refratária o imatinib em monoterapia a 600 mg/dia é seguro e efetivo e pode ser administrado até ocorrer a progressão da doença.

Posologia para LLA Ph+ em crianças

A dose para crianças deve ser calculada com base na área de superfície corporal (mg/m²). A dose recomendada é de 340 mg/m² por dia para crianças com LLA Ph+ (não excedendo a dose total de 600 mg).

Posologia para MDS/MPD

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 400 mg por dia em doentes adultos com MDS/MPD.

Duração do tratamento: No único ensaio clínico efetuado até à data, o tratamento com imatinib continuou até à progressão da doença (ver secção 5.1). Na altura da análise, a mediana da duração do tratamento foi de 47 meses (24 dias – 60 meses).

Posologia para síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 100 mg/dia em doentes adultos com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Pode ser considerado o aumento da dose de 100 mg para 400 mg na ausência de reações adversas medicamentosas, se as avaliações demonstrarem uma resposta insuficiente à terapêutica.

O tratamento deve continuar enquanto o doente beneficiar.

Posologia para GIST

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 400 mg por dia em doentes adultos com GIST malignos metastáticos e/ou irressecáveis.

A informação sobre o efeito do aumento da dose de 400 mg para 600 mg ou 800 mg em doentes com progressão da doença após tratamento com a dose inferior é limitada (ver secção 5.1).

Duração do tratamento:

Nos ensaios clínicos em doentes com GIST, o tratamento com Imatinib Farmoz foi mantido até progressão da doença. Na altura da análise dos resultados, o tratamento tinha uma duração mediana de 7 meses (7 dias a 13 meses). Não foi estudado o efeito da interrupção do tratamento após obtenção de resposta terapêutica.

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 400 mg/dia para o tratamento adjuvante em doentes adultos após ressecção de GIST. A duração ótima do tratamento ainda não foi estabelecida. A duração do tratamento no ensaio clínico que suporta esta indicação foi de 36 meses (ver secção 5.1).

Posologia para DFPS

A dose recomendada de Imatinib Farmoz é 800 mg por dia em doentes adultos com DFSP.

Ajuste de dose em caso de reações adversas

Reações adversas não-hematológicas

Se se desenvolver uma reação adversa não-hematológica grave com a utilização de Imatinib Farmoz, o tratamento deve ser interrompido até esta ter desaparecido. Depois disso, o tratamento pode ser reiniciado conforme apropriado, dependendo da gravidade inicial da reação.

Caso ocorra aumento dos níveis de bilirrubina > 3 x limite superior padrão (IULN) ou das transaminases hepáticas > 5 x IULN, o tratamento com Imatinib Farmoz deve ser interrompido até que os níveis de bilirrubina regressem a valores $< 1,5$ x IULN e os das transaminases a valores $< 2,5$ x IULN. O tratamento com Imatinib Farmoz pode depois ser mantido numa dose diária reduzida. Em adultos, a dose deverá ser reduzida de 400 para 300 mg ou de 600 para 400 mg, ou de 800 mg para 600 mg e, em crianças, de 340 para 260 mg/m²/dia.

Reações adversas hematológicas

Para a neutropenia e trombocitopenia graves, são recomendadas a redução da dose ou a interrupção do tratamento, tal como indicado na tabela seguinte.

Ajustes da dose para a neutropenia e trombocitopenia:

| | | |
|--|--|--|
| Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (dose inicial 100 mg) | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Interromper Imatinib Farmoz até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar o tratamento com Imatinib Farmoz na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). |
| LMC em fase crónica, MDS/MPD e GIST (dose inicial 400 mg) Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (na dose de 400 mg) | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Interromper Imatinib Farmoz até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar o tratamento com Imatinib Farmoz na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir o passo 1 e reiniciar Imatinib Farmoz numa dose reduzida de 300 mg. |
| Crianças com LMC em fase crónica (na dose de 340 mg/m ²) | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Interromper Imatinib Farmoz até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reiniciar o tratamento com Imatinib Farmoz na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$, repetir o passo 1 e reiniciar Imatinib Farmoz numa dose reduzida de 260 mg/m ² . |
| LMC em fase acelerada e crise blástica e LLA Ph+ (dose inicial 600 mg) | (a)ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 10 \times 10^9/l$ | 1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de Imatinib Farmoz para 400 mg. 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para 300 mg. 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper Imatinib Farmoz até ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ e, depois, reiniciar o tratamento com 300 mg. |

| | | |
|---|--|--|
| Crianças com LMC em fase acelerada e crise blástica (dose inicial 340 mg/m ²) | (a)ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l e/ou plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de Imatinib Farmoz para 260 mg/m². 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para 200 mg/m². 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper Imatinib Farmoz até ANC ≥ 1 x 10⁹/l e as plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l e, depois, reiniciar o tratamento com 200 mg/m². |
| DFSP (numa dose 800 mg) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l e/ou plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Interromper Imatinib Farmoz até ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l e plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Reiniciar o tratamento com Imatinib Farmoz com 600 mg. 3. No caso de recorrência de ANC < 1,0 x 10⁹/l e/ou plaquetas < 50 x 10⁹/l, repetir o passo 1 e reiniciar Imatinib Farmoz numa dose reduzida de 400 mg. |
| <p>ANC = Contagem absoluta de neutrófilos (a) ocorrendo após, pelo menos, 1 mês de tratamento</p> | | |

Populações especiais

Uso pediátrico: Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC e com LLA Ph+ com menos de 1 ano de idade (ver secção 5.1). A experiência é muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP, GIST e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

A segurança e eficácia de imatinib em crianças com menos de 18 anos de idade, com MDS/MPD, DFSP, GIST e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica não foi estabelecida em ensaios clínicos. Os dados publicados atualmente disponíveis encontram-se resumidos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Insuficiência hepática: o imatinib é principalmente metabolizado por via hepática. Os doentes com disfunção hepática ligeira, moderada ou grave deverão ser tratados com a dose mínima recomendada de 400 mg por dia. A dose pode ser reduzida se não for tolerada (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Classificação da disfunção hepática:

| Disfunção hepática | Testes da função hepática |
|--------------------|---|
| Ligeira | Bilirrubina total = 1,5 ULN AST: > ULN (pode ser normal ou < ULN se a bilirrubina total for > ULN) |
| Moderada | Bilirrubina total: > 1,5–3,0 ULN AST: qualquer valor |
| Grave | Bilirrubina total: > 3–10 ULN AST: qualquer valor |

ULN = limite superior do intervalo padrão

AST = aspartato aminotransferase

Insuficiência renal: recomenda-se a administração da dose mínima de 400 mg por dia como dose inicial em doentes com disfunção renal ou em diálise. No entanto, recomenda-se precaução nestes doentes. A dose pode ser reduzida se não for tolerada. Se for tolerada, a dose pode ser aumentada em caso de falta de eficácia (ver secções 4.4 e 5.2).

Pessoas idosas: a farmacocinética do imatinib não foi especificamente estudada em pessoas idosas. Nos ensaios clínicos em doentes adultos, nos quais mais de 20% dos doentes incluídos tinham idade igual ou superior a 65 anos, não foram observadas diferenças farmacocinéticas relevantes relacionadas com a idade. Não são necessárias recomendações posológicas específicas em pessoas idosas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando Imatinib Farmoz for administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas. Recomenda-se precaução quando se toma Imatinib Farmoz com inibidores da protease, antifúngicos azóis, alguns macrólidos (ver secção 4.5), substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolímus, sirolímus, diergotamina, fentanil, alfentanil, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) ou varfarina e outros derivados cumarínicos (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de imatinib e produtos medicamentosos indutores da CYP3A4 (por ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou *Hypericum perforatum*, também conhecido por hipericão) poderá reduzir significativamente a exposição a Imatinib Farmoz, aumentando potencialmente o risco de falência terapêutica. Portanto, deverá evitar-se a utilização concomitante de fortes indutores da CYP3A4 e imatinib (ver secção 4.5).

Hipotiroidismo

Durante o tratamento com imatinib, foram notificados casos de hipotiroidismo em doentes que sofreram tireoidectomia a fazer substituição com levotiroxina (ver secção 4.5). Os níveis da hormona estimulante da tiroide (TSH) devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes.

Hepatotoxicidade

Imatinib Farmoz é metabolizado principalmente por via hepática, sendo apenas 13% excretados pelo rim. Em doentes com disfunção hepática (ligeira, moderada ou grave), recomenda-se monitorização cuidadosa da contagem sanguínea e das enzimas hepáticas (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). De salientar que os doentes com GIST podem ter metástases hepáticas que poderão conduzir a compromisso hepático.

Foram observados casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática e necrose hepática, com imatinib. Quando o imatinib é associado a tratamentos de quimioterapia em regimes de doses altas, foi detetado um aumento de reações hepáticas graves. A função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada quando o imatinib é associado a tratamentos de quimioterapia que se sabe que estão associados a disfunção hepática (ver secção 4.5 e 4.8).

Retenção de fluidos

Foram notificadas ocorrências de retenção grave de líquidos (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascite, edema superficial) em, aproximadamente, 2,5% dos doentes com LMC diagnosticados de novo tratados com imatinib. Como tal, é fortemente recomendado que os doentes sejam pesados regularmente. Um aumento rápido inesperado do peso deve ser cuidadosamente investigado e, se necessário, devem ser tomados os cuidados de suporte e medidas terapêuticas apropriados. Nos ensaios clínicos ocorreu aumento da incidência destes efeitos em pessoas idosas e em doentes com história prévia de doença cardíaca. Recomenda-se, portanto, precaução em doentes com insuficiência cardíaca.

Doentes com doença cardíaca

Doentes com doença cardíaca, fatores de risco para insuficiência cardíaca ou história de insuficiência renal devem ser monitorizados cuidadosamente e qualquer doente com sinais ou sintomas consistentes com insuficiência cardíaca ou renal deve ser avaliado e tratado.

Em doentes com a síndrome hipereosinofílica (SHE) com infiltração oculta de células SHE no miocárdio, verificaram-se casos isolados de choque cardiogénico/disfunção ventricular esquerda em associação com a desgranulação de células SHE ao início do tratamento com imatinib. Esta situação foi notificada como sendo reversível com a administração de esteroides sistémicos, com medidas de suporte à circulação e

suspensão temporária de imatinib. Como foram notificados acontecimentos adversos cardíacos pouco frequentes com imatinib, deve ser considerada uma avaliação cuidadosa do risco/benefício da terapêutica com imatinib na população com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crônica antes do início do tratamento.

A síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas com rearranjos do gene PDGFR associadas podem estar associadas com níveis elevados de eosinófilos. A avaliação por um cardiologista, a realização de um ecocardiograma e a determinação da troponina sérica devem ser consideradas em doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crônica e em doentes com MDS/MPD associadas a elevados níveis de eosinófilos antes da administração do imatinib. Se algum destes exames tiver anomalias, deve-se considerar o acompanhamento por um cardiologista e o uso profilático de esteroides sistêmicos (1-2 mg/kg) durante uma ou duas semanas concomitantemente com o imatinib no início do tratamento.

Hemorragia gastrintestinal

No estudo em doentes com GIST metastáticos e/ou irressecáveis, foram notificadas hemorragias gastrintestinais e intratumorais (ver secção 4.8). Com base nos dados disponíveis, não foram identificados fatores predisponentes (por ex. tamanho do tumor, localização do tumor, alterações da coagulação) que aumentem o risco de ocorrência de qualquer das hemorragias em doentes com GIST. Visto o aumento da vascularização e a propensão para hemorragias ser parte da natureza e curso clínico dos GIST, recomendam-se os procedimentos e práticas padrão para monitorização e controlo da hemorragia em todos os doentes.

Além disso, tem sido notificada, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE), uma causa rara de hemorragia gastrointestinal, na experiência pós-comercialização em doentes com LMC, LLA e outras doenças (ver secção 4.8). Quando necessário, pode ser considerada a interrupção do tratamento com Imatinib Farmoz.

Síndrome de lise tumoral

Devido à possível ocorrência da síndrome de lise tumoral (SLT), a correção da desidratação clinicamente significativa e o tratamento de níveis elevados de ácido úrico são recomendados antes do início da terapêutica com Imatinib Farmoz (ver secção 4.8).

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte.

Antes de iniciarem o tratamento com Imatinib Farmoz os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para Hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com imatinib devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Fototoxicidade

A exposição à luz solar direta deve ser evitada ou minimizada devido ao risco de fototoxicidade associado ao tratamento com imatinib. Os doentes devem ser aconselhados a adotar medidas como roupas protetoras e protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado.

Microangiopatia trombótica

Os inibidores das tirosinacinasas (TCI) BCR-ABL têm sido associados com microangiopatia trombótica (MAT), incluindo relatos de casos individuais para imatinib (ver secção 4.8). Se os achados laboratoriais ou clínicos associados com TMA ocorrerem num doente a tomar Imatinib Farmoz, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser completada uma avaliação detalhada para TMA, incluindo atividade ADAMTS13 e determinação de anticorpo anti-ADAMTS13. Se o anticorpo anti-ADAMTS13 estiver elevado, conjuntamente com baixa atividade ADAMTS13, o tratamento com Imatinib Farmoz não deve ser retomado.

Exames laboratoriais

Durante a terapêutica com Imatinib Farmoz, devem ser realizadas regularmente contagens sanguíneas completas. O tratamento de doentes com LMC com imatinib foi associado a neutropenia ou trombocitopenia. Contudo, é provável que a ocorrência destas citopenias esteja relacionada com a fase da doença que está a ser tratada, sendo mais frequentes em doentes com LMC em fase acelerada ou crise blástica quando comparados com doentes com LMC em fase crónica. O tratamento com Imatinib Farmoz poderá ser interrompido ou a dose reduzida, conforme recomendado na secção 4.2.

A função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina) deve ser monitorizada regularmente nos doentes a fazer Imatinib Farmoz.

Em doentes com compromisso da função renal, a exposição plasmática ao imatinib parece ser superior do que em doentes com função renal normal, provavelmente devido a um nível plasmático elevado de alfa glicoproteína ácida (AGP), uma proteína ligante do imatinib, nestes doentes. Deve ser administrada a dose mínima inicial a doentes com compromisso renal. Os doentes com compromisso renal grave devem ser tratados com precaução. A dose pode ser reduzida se não for tolerada (ver secção 4.2 e 5.2).

O tratamento a longo prazo com o imatinib pode estar associado a uma diminuição clinicamente significativa da função renal. A função renal deve, portanto, ser avaliada antes do início do tratamento com imatinib e monitorizada cuidadosamente durante o tratamento, com especial atenção nos doentes que apresentem fatores de risco para disfunção renal. Se se observar disfunção renal, deve ser implementada gestão adequada e prescrição de tratamento de acordo com as diretrizes de terapêutica padrão.

População pediátrica

Foram notificados casos de crescimento retardado em crianças e pré-adolescentes a receberem imatinib. Num estudo observacional na população pediátrica com LMC, foi notificada uma redução estatisticamente significativa (mas com relevância clínica incerta) nos valores do desvio padrão da estatura mediana após 12 e 24 meses de tratamento, em dois pequenos sub-grupos independentemente do estado pubertal ou do género. Recomenda-se monitorização apertada do crescimento de crianças sob o tratamento de imatinib (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de imatinib:

As substâncias que inibem a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (por ex. inibidores da protease tais como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azóis incluindo cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; alguns macrólidos tais como eritromicina, claritromicina e telitromicina) podem diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de imatinib. Houve um aumento significativo na exposição ao imatinib (a C_{max} e a AUC médias do imatinib aumentaram em 26% e 40%, respetivamente) em indivíduos saudáveis quando ele foi coadministrado com uma dose única de cetoconazole (um inibidor da CYP3A4). Devem ser tomadas precauções quando se administra Imatinib Farmoz com inibidores da família da CYP3A4.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de imatinib:

As substâncias que são indutoras da atividade da CYP3A4 (por ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como hipericão) podem reduzir significativamente a exposição a Imatinib Farmoz, aumentando potencialmente o risco de falência terapêutica. O tratamento prévio com doses múltiplas de 600 mg de rifampicina, seguido da administração de uma dose única de 400 mg de imatinib, resultou numa diminuição na C_{max} e na AUC(0-∞) de, pelo menos, 54% e 74% dos valores correspondentes obtidos na ausência de tratamento com rifampicina. Foram observados resultados semelhantes em doentes com gliomas malignos tratados com imatinib simultaneamente com fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos (EIAED), tais como carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína. A AUC plasmática do imatinib diminuiu em 73% comparativamente com doentes não tratados com EIAED. Deverá evitar-se a utilização concomitante de rifampicina, ou outros fortes indutores da CYP3A4, e imatinib.

Substâncias ativas cuja concentração plasmática pode ser alterada por Imatinib Farmoz

O imatinib aumenta a C_{max} e a AUC da simvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respetivamente, indicando uma inibição da CYP3A4 pelo imatinib. Como tal, é recomendada precaução quando se administra Imatinib Farmoz com substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por ex. ciclosporina, pimozida, tacrolímus, sirolímus, ergotamina, diergotamina, fentanil, alfentanil,

terfenadina, bortezomib, docetaxel e quinidina). Imatinib Farmoz pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4 (por ex. triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, determinados inibidores da redutase da HMG-CoA, i.e. estatinas, etc.).

Devido ao risco aumentado de sangramento associado com a utilização de imatinib (por ex. hemorragia), doentes que necessitem de terapêutica anticoagulante deverão ser tratados com heparinas de baixo peso molecular ou heparinas padrão, em vez de derivados cumarínicos tais como a varfarina.

In vitro, o imatinib inibe a atividade da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 em concentrações semelhantes às que afetam a atividade da CYP3A4. O imatinib, em doses de 400 mg duas vezes por dia, teve um efeito inibitório sobre o metabolismo do metoprolol mediado pela CYP2D6, com as C_{max} e AUC do metoprolol a aumentarem aproximadamente 23% (90% IC [1,16-1,30]). Não parecem ser necessários ajustes de dose quando o imatinib é coadministrado com substratos da CYP2D6; no entanto, recomenda-se precaução em caso de substratos da CYP2D6 com uma janela terapêutica estreita como o metoprolol. Deve ser considerada monitorização clínica em doentes tratados com metoprolol.

Imatinib inibe a o-glucoronidação do paracetamol in vitro com Ki de 58,5 micromol/l. Esta inibição não foi observada in vivo após a administração de imatinib 400 mg e de paracetamol 1000 mg. Não foram estudadas doses mais elevadas de imatinib e paracetamol.

Recomenda-se, portanto, precaução na utilização concomitante de doses elevadas de Imatinib Farmoz e paracetamol.

Em doentes que sofreram tireoidectomia a receber levotiroxina, a exposição plasmática à levotiroxina pode ser diminuída quando se coadministra Imatinib Farmoz (ver secção 4.4). Recomenda-se, portanto, precaução. No entanto, o mecanismo da interação observada é atualmente desconhecido.

Em doentes LLA Ph+, existe experiência clínica na coadministração de imatinib com quimioterapia (ver secção 5.1), mas as interações fármaco-fármaco entre imatinib e os regimes de quimioterapia não estão bem caracterizadas. As reações adversas de imatinib, i.e. hepatotoxicidade, mielosupressão ou outras, podem aumentar e foi notificado que o uso concomitante de L-asparaginase pode estar associado com o aumento de hepatotoxicidade (ver secção 4.8). Como tal, a utilização concomitante com Imatinib Farmoz requer uma precaução especial.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 15 dias após parar o tratamento com Imatinib Farmoz.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de imatinib em mulheres grávidas. Tem havido notificações pós-comercialização de abortos espontâneos e anomalias congénitas em recém-nascidos em mulheres que tomaram imatinib. Contudo, estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) desconhecendo-se o risco potencial para o feto. Imatinib Farmoz não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário. Se for utilizado durante a gravidez, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

A informação sobre a distribuição de imatinib no leite humano é limitada. Estudos realizados em duas mulheres a amamentar revelaram que tanto o imatinib como o seu metabolito ativo podem ser distribuídos no leite humano. A razão leite plasma, estudada num único doente, determinou-se ser 0,5 para o imatinib e 0,9 para o metabolito, sugerindo maior distribuição do metabolito no leite. Considerando a concentração combinada de imatinib e do metabolito e a ingestão máxima diária de leite por crianças, a exposição total seria, expectavelmente, baixa (~10% de uma dose terapêutica). No entanto, uma vez que os efeitos da exposição de lactentes a baixas doses de imatinib são desconhecidos, as mulheres a tomar imatinib não devem amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 15 dias após parar o tratamento com Imatinib Farmoz.

Fertilidade

Em estudos não clínicos, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada, apesar de terem sido observados efeitos sobre os parâmetros reprodutivos (ver secção 5.3). Não foram realizados estudos em doentes a receber imatinib e o seu efeito na fertilidade e gametogénese. Durante o tratamento com Imatinib Farmoz, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes deverão ser alertados para a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis tais como tonturas, perturbações da visão ou sonolência durante o tratamento com imatinib. Portanto, deverá recomendar-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os doentes em fases avançadas de neoplasias podem ter numerosas condições médicas confusas que fazem com que a causalidade das reações adversas seja difícil de avaliar devido à variedade de sintomas relacionados com a doença subjacente, com a sua progressão e com a coadministração de numerosos medicamentos.

Nos ensaios clínicos na LMC, a interrupção do tratamento devido a reações adversas relacionadas com o medicamento foi observada em 2,4% dos doentes diagnosticados de novo, em 4% dos doentes em fase crónica tardia após falência da terapêutica com interferão, em 4% dos doentes em fase acelerada após falência da terapêutica com interferão e em 5% dos doentes com crise blástica após falência da terapêutica com interferão. No ensaio clínico em doentes com GIST, o tratamento foi interrompido devido a reações adversas relacionadas com o fármaco em 4% dos doentes.

As reações adversas foram semelhantes em todas as indicações, com duas exceções. A ocorrência de mielodepressão foi superior em doentes com LMC comparativamente a doentes com GIST, o que se deverá provavelmente à doença subjacente. No estudo em doentes com GIST metastáticos e/ou irressecáveis, 7 (5%) doentes apresentaram hemorragias de grau 3 /4 de acordo com os critérios comuns de toxicidade, compreendendo hemorragias gastrintestinais (3 doentes), hemorragias intratumorais (3 doentes) ou ambas (1 doente). Os tumores gastrintestinais poderão ter sido a causa das hemorragias gastrintestinais (ver secção 4.4). As hemorragias gastrintestinais e tumorais poderão ser graves e, por vezes, fatais. As reações adversas relacionadas com o medicamento que foram relatadas mais frequentemente ($\geq 10\%$) em ambas as situações foram náuseas ligeiras, vômitos, diarreia, dor abdominal, fadiga, mialgia, câibras musculares e exantema eritematoso. Edemas superficiais foram um efeito comum em todos os estudos e foram descritos, primariamente, como edemas periorbitários ou dos membros inferiores. No entanto, estes edemas raramente foram graves e puderam ser tratados com diuréticos, outras medidas de suporte ou com a redução da dose de imatinib.

Quando o imatinib foi associado a doses elevadas de quimioterapia em doentes LLA Ph+, foi observada uma toxicidade hepática transitória na forma de elevação das transaminases e hiperbilirrubinemia. Considerando a base de dados de segurança limitada, as reações adversas até agora notificadas em crianças são consistentes com o perfil de segurança conhecido em doentes adultos com LLA Ph+. Os dados de segurança em crianças com LLA Ph+ são muito limitados apesar de não terem sido identificados novos problemas de segurança.

Reações adversas diversas tais como derrame pleural, ascite, edema pulmonar, e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial podem ser descritas coletivamente como "retenção de líquidos". Estas reações podem geralmente ser tratadas com a interrupção temporária do tratamento com Imatinib Farmoz e com diuréticos e outras medidas apropriadas de cuidados de suporte. No entanto, algumas destas reações podem ser graves ou colocar em risco a vida e vários doentes com crise blástica morreram apresentando história clínica complexa de efusão pleural, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. Nos ensaios clínicos em doentes pediátricos não houve ocorrências particulares em termos de segurança.

Reações adversas

As reações adversas notificadas como mais do que um caso isolado são listadas em seguida, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As categorias de frequências são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de frequência, os mais frequentes em primeiro lugar, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas e as suas frequências são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Tabela contendo resumo das reações adversas

| | |
|--|---|
| Infecções e infestações | |
| Pouco frequentes: | Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pneumonia (1), sinusite, celulite, infecções do trato respiratório superior, gripe, infecções do trato urinário, gastroenterite, sepsis |
| Raros: | Infecções fúngicas |
| Desconhecido: | Reativação da Hepatite B* |
| Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos) | |
| Raros: | Síndrome de lise tumoral |
| Desconhecido: | Hemorragia tumoral/necrose tumoral* |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Raros; | Choque anafilático * |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Muito frequentes: | Neutropenia, trombocitopenia, anemia |
| Frequentes: | Pancitopenia, neutropenia febril |
| Pouco frequentes: | Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia |
| Raros: | Anemia hemolítica, microangiopatia trombótica |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Frequentes: | Anorexia |
| Pouco frequentes: | Hipocaliemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatriemia |
| Raros: | Hipercaliemia, hipomagnesiemia |
| Perturbações do foro psiquiátrico | |
| Frequentes: | Insónia |
| Pouco frequentes: | Depressão, diminuição da libido, ansiedade |
| Raros: | Estado confusional |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Muito frequentes: | Cefaleias (2) |
| Frequentes: | Tonturas, parestesias, perturbações do paladar, hipoestesia |
| Pouco frequentes: | Enxaqueca, sonolência, síncope, neuropatia periférica, diminuição da memória, ciática, síndrome de perna dormente, tremor, hemorragia cerebral |
| Raros: | Aumento da pressão intracraniana, convulsões, neurite ótica |
| Desconhecido: | Edema cerebral* |
| Afeções oculares | |
| Frequentes: | Edema da pálpebra, aumento da secreção de lágrimas, hemorragia conjuntival, conjuntivite, secura ocular, visão turva |
| Pouco frequentes: | Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia esclerótica, hemorragia retinal, blefarite, edema macular |
| Raros: | Cataratas, glaucoma, papiloedema |
| Desconhecido: | Hemorragia vítrea* |
| Afeções do ouvido e do labirinto | |
| Pouco | Vertigens, acufeno, perda de audição |

| | |
|---|---|
| freqüentes: | |
| Cardiopatias | |
| Pouco freqüentes: | Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva (3), edema pulmonar |
| Raros: | Arritmia, fibrilhação auricular, paragem cardíaca, enfarte do miocárdio, angina de peito, derrame pericárdico |
| Desconhecido: | Pericardite*, tamponamento cardíaco* |
| Vasculopatias (4) | |
| Freqüentes: | Rubor, hemorragia |
| Pouco freqüentes: | Hipertensão, hematoma, hematoma subdural, arrefecimento das extremidades, hipotensão, fenómeno de Raynaud |
| Desconhecido: | Trombose/embolia* |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Freqüentes: | Dispneia, epistaxe, tosse |
| Pouco freqüentes: | Derrame pleural (5), dor faringolaríngea, faringite |
| Raros: | Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar |
| Desconhecido: | Insuficiência respiratória aguda (11)*, doença pulmonar intersticial* |
| Doenças gastrointestinais | |
| Muito freqüentes: | Náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, dor abdominal (6) |
| Freqüentes: | Flatulência, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, obstipação, boca seca, gastrite |
| Pouco freqüentes: | Estomatite, ulceração oral, hemorragia gastrointestinal (7), eructação, melenas, esofagite, ascite, úlcera gástrica, hematemese, xerostomia, disfagia, pancreatite |
| Raros: | Colite, íleos, doença inflamatória intestinal |
| Desconhecido: | Obstrução intestinal/íleus*, perfuração gastrointestinal*, diverticulite*, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE)* |
| Afeções hepatobiliares | |
| Freqüentes: | Aumento das enzimas hepáticas |
| Pouco freqüentes: | Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia |
| Raros: | Insuficiência hepática (8), necrose hepática |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Muito freqüentes: | Edema periorbitário, dermatite/eczema/erupções cutâneas |
| Freqüentes: | Prurido, edema da face, pele seca, eritema, alopecia, suores noturnos, reações de fotossensibilidade |
| Pouco freqüentes: | Erupção cutânea pustular, contusão, aumento da sudação, urticária, equimose, aumento de tendência para hematomas, hipotricose, hipopigmentação da pele, dermatite exfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquias, psoríase, púrpura, hiperpigmentação cutânea, erupções bolhosas, paniculite (incluindo eritema nodoso) |
| Raros: | Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vasculite leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP) |
| Desconhecido: | Eritrodisestesia palmo-plantar*, queratose liquenoide*, líquen plano*, necrose epidérmica tóxica*, eritema com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfíria* |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | |
| Muito freqüentes: | Espasmos e câibras musculares, dor musculoesquelética incluindo mialgia (9), artralgia, dor óssea (10) |
| Freqüentes: | Edema das articulações |
| Pouco freqüentes: | Endurecimento muscular e articular |
| Raros: | Fraqueza muscular, artrite, rabdomiólise/miopatia |
| Desconhecido: | Necrólise avascular/necrose da anca*, atraso de crescimento em crianças* |

| | |
|--|--|
| Doenças renais e urinárias | |
| Pouco frequentes: | Dor renal, hematúria, insuficiência renal aguda, aumento da frequência urinária |
| Desconhecido: | Insuficiência renal aguda |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | |
| Pouco frequentes: | Ginecomastia, disfunção erétil, menorragia, menstruação irregular, disfunção sexual, dor nos mamilos, aumento da mama, edema escrotal |
| Raros: | Corpo lúteo hemorrágico/ovário quístico hemorrágico |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Muito frequentes: | Retenção de fluidos e edema, fadiga |
| Frequentes: | Fraqueza, pirexia, anasarca, arrepios, rigor |
| Pouco frequentes: | Dor no peito, mal-estar |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| Muito frequentes: | Aumento de peso |
| Frequentes: | Diminuição de peso |
| Pouco frequentes: | Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, aumento dos níveis sanguíneos de creatinina fosfoquinase, aumento dos níveis sanguíneos da lactato desidrogenase, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina |
| Raros: | Aumento dos níveis sanguíneos de amilase |

* Estes tipos de reações foram notificadas sobretudo na experiência pós-comercialização com imatinib. Isso inclui notificações de casos espontâneos, bem como acontecimentos adversos graves de estudos a decorrer, de programas de acesso alargado, de estudos de farmacologia clínica e de estudos exploratórios em indicações não aprovadas. Porque estas reações são notificadas a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a imatinib.

(1) Foi notificada mais frequentemente pneumonia em doentes com LMC transformada e em doentes com GIST.

(2) As cefaleias foram mais frequentes em doentes com GIST.

(3) Numa base de doente-ano, foram mais frequentemente observados acontecimentos cardíacos incluindo insuficiência cardíaca congestiva em doentes com LMC transformada do que em doentes com LMC crónica.

(4) O rubor foi mais frequente em doentes com GIST e as hemorragias (hematomas, hemorragias) foram mais frequentes em doentes com GIST e com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC).

(5) Foi notificado derrame pleural com maior frequência em doentes com GIST e em doentes com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC) do que em doentes com LMC crónica.

(6)+(7) Dor abdominal e hemorragia gastrointestinal foram mais frequentemente observadas em doentes com GIST.

(8) Foram notificados alguns casos fatais de insuficiência hepática e de necrose hepática.

(9) Após comercialização tem sido observada dor musculoesquelética durante o tratamento com imatinib ou após a interrupção do tratamento.

(10) Dor musculoesquelética e acontecimentos relacionados foram mais frequentemente observados em doentes com LMC do que em doentes com GIST.

(11) Foram notificados casos fatais em doentes com doença avançada, infeções graves, neutropenia grave e outras situações concomitantes graves.

Alterações nos testes laboratoriais:

Hematológicas

Em doentes com LMC, as citopenias, particularmente neutropenia e trombocitopenia, foram um resultado consistente em todos os estudos, sugerindo uma frequência superior em doses elevadas ≥ 750 mg (estudo de fase I). No entanto, a ocorrência de citopenias também foi claramente dependente da fase da doença. Em doentes em crise blástica e em fase acelerada, a frequência de neutropenias ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) e trombocitopenias (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) de grau 3 ou 4 foi 4 a 6 vezes superior (59–64% e 44–63% para a neutropenia e trombocitopenia, respetivamente), comparativamente a doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica (16,7% para a neutropenia e 8,9% para a trombocitopenia). Em doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica, foram observadas

neutropenia (ANC < 0,5 x 10⁹/l) e trombocitopenia (contagem de plaquetas < 10 x 10⁹/l) de grau 4 em 3,6% e < 1% dos doentes, respetivamente. A duração média dos episódios neutropénicos e trombocitopénicos variou, geralmente, entre 2 a 3 semanas e entre 3 a 4 semanas, respetivamente. Estes efeitos podem ser tratados, habitualmente, quer com uma redução da dose, quer com uma interrupção do tratamento com imatinib mas podem, em casos raros, levar a interrupção permanente do tratamento. Em doentes pediátricos com LMC as toxicidades observadas mais frequentemente foram as citopenias de grau 3 ou 4 envolvendo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Estas ocorreram geralmente durante os primeiros meses de tratamento.

No estudo em doentes com GIST metastáticos e/ou irressecáveis, foi notificada anemia de grau 3 e 4 em 5,4% e 0,7% dos doentes, respetivamente, a qual poderá ter estado relacionada com hemorragia gastrointestinal ou intratumoral em pelo menos alguns destes doentes. Ocorreu neutropenia de grau 3 e 4 em 7,5% e 2,7% dos doentes, respetivamente, e trombocitopenia de grau 3 em 0,7% dos doentes. Nenhum doente desenvolveu trombocitopenia de grau 4. A diminuição do número de glóbulos brancos e de neutrófilos ocorreu principalmente durante as primeiras seis semanas de terapêutica, após o que os valores se mantiveram relativamente estáveis.

Parâmetros bioquímicos

A ocorrência de elevação grave das transaminases (< 5%) ou da bilirrubina (< 1%) foi observada em doentes com LMC e foi geralmente controlada com redução da dose ou interrupção do tratamento (a duração mediana destes episódios foi de, aproximadamente, uma semana). O tratamento foi interrompido permanentemente devido a alterações laboratorias nos testes da função hepática em menos de 1% dos doentes com LMC. Nos doentes com GIST (estudo B2222), observou-se 6,8% casos de elevação da ALT (alaninotransaminase) de grau 3 ou 4 e 4,8% casos de elevação da AST (aspartato transaminase) de grau 3 ou 4. A elevação da bilirrubina foi inferior a 3%.

Ocorreram casos de hepatite citolítica e colestática e de insuficiência hepática; alguns deles fatais, incluindo um doente numa dose elevada de paracetamol.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reativação da Hepatite B

Foi notificada a reativação da Hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao Infarmed, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com doses superiores à dose terapêutica recomendada é limitada. Foram notificados casos isolados de sobredosagem com imatinib, espontaneamente e na literatura. Na eventualidade de sobredosagem, o doente deve ser observado e ser-lhe administrado tratamento sintomático adequado. Geralmente o resultado relatado nestes casos é de "melhoria" ou "recuperação". Foram notificados os seguintes acontecimentos com intervalos de dosagem diferentes:

População adulta

1200 a 1600 mg (duração variável entre 1 a 10 dias): Náuseas, vômitos, diarreia, erupção cutânea, eritema, edema, tumefação, fadiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pancitopenia, dor abdominal, cefaleias, diminuição do apetite.

1800 a 3200 mg (num máximo de 3200 mg diárias durante 6 dias): Fraqueza, mialgia, creatinina fosfoquinase aumentada, bilirrubina aumentada, dor gastrointestinal.

6400 mg (dose única): Foi notificado na literatura um caso de um doente que sofreu náuseas, vômitos, dor abdominal, pirexia, tumefação da face, diminuição da contagem de neutrófilos, transaminases aumentadas.

8 a 10 g (dose única): Foram notificados vômitos e dor gastrointestinal.

População pediátrica

Um rapaz de 3 anos de idade exposto a uma dose única de 400 mg sofreu vômitos, diarreia e anorexia, e outro rapaz de 3 anos de idade exposto a uma dose única de 980 mg sofreu diminuição da contagem de glóbulos brancos e diarreia.

Em caso de sobredosagem, deve ser administrado tratamento de suporte adequado devendo manter-se o doente em observação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da proteína tirosinacina, código ATC: L01XE01

Mecanismo de ação

O imatinib é uma pequena molécula inibidora da proteína tirosinacina que inibe potentemente a atividade tirosinacina Bcr-Abl, bem como vários recetores com atividade tirosinacina (TK): Kit, recetor para o fator das células germinativas (SCF) codificado pelo proto-oncogene c-Kit, os recetores do domínio de discoidina (DDR1 e DDR2), recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas alfa e beta (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). O imatinib pode também inibir as vias celulares mediadas pela ativação destes recetores com atividade tirosinacina.

Efeitos farmacodinâmicos

O imatinib é um inibidor da proteína tirosinacina que inibe potentemente a tirosinacina Bcr-Abl aos níveis in vitro, celular e in vivo. O composto inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose nas linhagens celulares bcr-abl positivas bem como em células leucémicas frescas de doentes com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia e leucemia linfoblástica aguda (LLA).

In vivo, o composto mostra atividade antitumoral como um agente único em modelos animais usando células tumorais bcr-abl positivas.

O imatinib é também um inibidor dos recetores da tirosinacina para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), PDGF-R, e fator das células germinativas (SCF), c-Kit, e inibe os efeitos celulares mediados pelos PDGF e SCF. In vitro, o imatinib inibe a proliferação e induz a apoptose nas células dos tumores do estroma gastrintestinal (GIST), as quais exprimem uma mutação ativadora do Kit. A ativação constitutiva do recetor de PDGF ou das proteínas tirosina cinase Abl como consequência da fusão de diversas proteínas conjugadas ou da produção constitutiva de PDGF tem sido implicadas na patogénese de MDS/MPD, síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e DFSP. O imatinib inibe a sinalização e a proliferação de células desencadeada pela desregulação do PDGFR e da atividade da cinase Abl.

Estudos clínicos na leucemia mieloide crónica

A eficácia de imatinib baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevivência sem progressão da doença. Exceto na LMC em fase crónica diagnosticada de novo, não há ensaios clínicos controlados demonstrativos de benefício clínico, tal como melhoria nos sintomas relacionados com a doença ou aumento da sobrevivência.

Foram realizados três grandes estudos internacionais, abertos, não controlados, de fase II em doentes com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) na doença avançada, blástica ou em fase acelerada, outras leucemias Ph+ ou com LMC em fase crónica mas com insucesso com a terapêutica

anterior com alfa-interferão (IFN). Em doentes diagnosticados de novo com LMC Ph+, foi realizado um grande estudo multicêntrico de fase III, internacional, aleatorizado e aberto. Além disso, foram tratadas crianças em dois ensaios de fase I e uma num ensaio de fase II.

Em todos os estudos clínicos, 38–40% dos doentes tinham ≥ 60 anos de idade e 10–12% dos doentes tinham ≥ 70 anos de idade.

Fase crónica, doentes tratados de novo: neste estudo de fase III em doentes adultos comparou-se o tratamento com imatinib em monoterapia versus a associação com interferão-alfa (IFN) e citarabina (Ara-C). Os doentes que não responderam ao tratamento (ausência de resposta hematológica completa (CHR) aos 6 meses, aumento do número de leucócitos, ausência de resposta citogenética major (MCyR) aos 24 meses), que tiveram perda de resposta (perda de CHR ou MCyR) ou intolerância grave ao tratamento foram autorizados a mudar para o braço de tratamento alternativo. No braço de tratamento com imatinib, os doentes foram tratados com 400 mg por dia. No braço tratado com IFN, os doentes foram tratados com uma dose alvo de IFN de 5 MUI/m²/dia, por via subcutânea, em associação com Ara-C, 20 mg/m²/dia durante 10 dias por mês.

Um total de 1.106 doentes foram aleatorizados, sendo incluídos 553 em cada braço. As características basais eram similares nos dois braços. A idade mediana era 51 anos (variação de 18–70 anos), sendo que 21,9% dos doentes tinham idade superior ou igual a 60 anos. Quanto ao sexo, 59% eram do sexo masculino e 41% feminino; 89,9% caucasianos e 4,7% de raça negra. Sete anos após o recrutamento do último doente, a mediana da duração do tratamento em primeira linha foi de 82 e 8 meses nos braços imatinib e IFN, respetivamente. A mediana da duração do tratamento em segunda linha com imatinib foi de 64 meses. Globalmente, nos doentes tratados com imatinib em primeira linha, a dose diária média administrada foi 406 \pm 76 mg. O principal objetivo de eficácia deste estudo é a sobrevivência sem progressão da doença. Progressão foi definida como qualquer das seguintes ocorrências: progressão para fase acelerada ou crise blástica, morte, perda de CHR ou MCyR, ou, em doentes sem CHR, aumento do número de leucócitos independente de controlo terapêutico adequado. Os principais objetivos secundários são a resposta citogenética major, resposta hematológica, resposta molecular (avaliação de doença mínima residual), tempo para progressão para fase acelerada ou crise blástica e sobrevivência. Na Tabela 2 mostram-se os resultados obtidos.

Tabela 2 Resposta no estudo em LMC diagnosticada de novo (dados de 84 meses)

| (Taxas de melhor resposta) | Imatinib n=553 | IFN+Ara-C n=553 |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| Resposta hematológica | | |
| Taxa de CHR n (%) | 534 (96,6%)* | 313 (56,6%)* |
| [95% IC] | [94,7%; 97,9%] | [52,4%; 60,8%] |
| Resposta citogenética | | |
| Resposta major n (%) | 490 (88,6%)* | 129 (23,3%)* |
| [95% IC] | [85,7%; 91,1%] | [19,9%; 27,1%] |
| CyR completo n (%) | 456 (82,5%)* | 64 (11,6%)* |
| CyR parcial n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
| Resposta molecular** | | |
| Resposta major aos 12 meses (%) | 153/305=50,2% | 8/83=9,6% |
| Resposta major aos 24 meses (%) | 73/104=70,2% | 3/12=25% |
| Resposta major aos 84 meses (%) | 102/116=87,9% | 3/4=75% |

* $p < 0,001$; teste exato de Fischer

** as percentagens de resposta molecular foram baseadas nas amostras disponíveis

Critérios de resposta hematológica (todas as respostas a serem confirmadas após ≥ 4 semanas):

WBC $< 10 \times 10^9/l$, plaquetas $< 450 \times 10^9/l$, mielocito+metamielocito $< 5\%$ no sangue, sem blastócitos e promielocitos no sangue, basófilos $< 20\%$, sem envolvimento extramedular

Critérios de resposta citogenética: completa (0% metáfases Ph+), parcial (1–35%), minor (36–65%) ou mínima (66–95%). Uma resposta major (0–35%) combina ambas as respostas completa e parcial.

Critérios de resposta molecular major: redução ≥ 3 logaritmos na quantidade de Bcr-Abl transcritos no sangue periférico (medida pelo doseamento quantitativo em tempo real da transcriptase reversa PCR) sobre valores basais padronizados.

As taxas de resposta hematológica completa, resposta citogenética major e resposta citogenética completa no tratamento em primeira linha foram estimadas usando a abordagem de Kaplan-Meier, para a qual as não-respostas foram censuradas à data da última examinação. Usando esta abordagem, as taxas de resposta cumulativas estimadas para o tratamento em primeira linha com imatinib melhoraram desde os 12 meses de tratamento até aos 84 meses de tratamento, conforme segue: CHR de 96,4% para 98,4% e CCyR de 69,5% para 87,2%, respetivamente.

Em 7 anos de acompanhamento, existiram 93 (16,8%) casos de progressão no braço tratado com imatinib: 37 (6,7%) envolvendo progressão para fase acelerada/crise blástica, 31 (5,6%) de perda de MCyR, 15 (2,7%) perdas de CHR ou aumento no WBC e 10 (1,8%) mortes não relacionadas com LMC. Em contrapartida, existiram 165 (29,8%) casos no braço IFN+Ara-C, dos quais 130 ocorreram durante o tratamento em primeira linha com IFN+Ara-C.

A taxa estimada de doentes sem progressão da doença para fase acelerada, ou crise blástica, aos 84 meses, foi significativamente superior no braço tratado com imatinib comparativamente ao braço tratado com IFN (92,5% versus 85,1%, $p < 0,001$). A taxa anual de progressão para fase acelerada ou crise blástica diminuiu com o tempo em tratamento e foi inferior a 1% por ano nos quarto e quinto anos de tratamento. A taxa estimada para a sobrevivência sem progressão da doença aos 84 meses foi de 81,2% no braço tratado com imatinib e de 60,6% no braço controlo ($p < 0,001$). As taxas anuais de progressão de qualquer tipo para imatinib também diminuíram ao longo do tempo.

Um total de 71 (12,8%) e 85 (15,4%) doentes morreram nos grupos imatinib e IFN+Ara-C, respetivamente. Aos 84 meses, a sobrevivência global estimada é de 86,4% (83, 90) vs. 83,3% (80, 87) nos grupos aleatorizados para imatinib e IFN+Ara-C, respetivamente ($p = 0,073$; teste de log-rank). Este objetivo de tempo até evento é fortemente afetado pela alta taxa de crossover de IFN+Ara-C para imatinib. O efeito do tratamento com imatinib na sobrevivência na fase crónica na LMC diagnosticada de novo foi adicionalmente avaliado numa análise retrospectiva dos dados de imatinib acima notificados com os dados primários de outro estudo de Fase III usando IFN+Ara-C ($n = 325$) num regime idêntico. Nesta análise retrospectiva, a superioridade de imatinib sobre o IFN+Ara-C na sobrevivência global foi demonstrada ($p < 0,001$); em 42 meses, 47 (8,5%) doentes de imatinib e 63 (19,4%) doentes de IFN+Ara-C tinham morrido.

O grau de resposta citogenética e resposta molecular teve um efeito claro nos resultados de longa duração em doentes tratados com imatinib. Enquanto que uma estimativa de 96% (93%) de doentes com CCyR (PCyR) aos 12 meses estavam livres de progressão para fase acelerada/crise blástica aos 84 meses, apenas 81% dos doentes sem MCyR aos 12 meses estiveram livres de progressão para LMC avançada aos 84 meses ($p < 0,001$ global, $p = 0,25$ entre CCyR e PCyR). Para doentes com redução na Bcr-Abl transcriptase de, pelo menos 3 logaritmos, a probabilidade de manutenção livre de progressão da doença para fase acelerada/crise blástica foi de 99% aos 84 meses. Observações semelhantes foram registadas na análise de referência aos 18 meses.

Neste estudo foi permitido aumento da dose de 400 mg para 600 mg por dia e, depois, de 600 mg para 800 mg por dia. Após 42 meses de seguimento, 11 doentes tiveram perda confirmada (em 4 semanas) da resposta citogenética. Destes 11 doentes, aumentou-se a dose até 800 mg por dia em 4, tendo 2 dos quais recuperado a resposta citogenética (1 parcial e 1 completa, este último atingindo também resposta molecular), enquanto que dos 7 doentes em que não se procedeu ao aumento da dose, somente um recuperou resposta citogenética completa. A percentagem de determinadas reações adversas foi superior nos 40 doentes nos quais a dose foi aumentada para 800 mg por dia, comparativamente à população de

doentes prévia ao aumento da dose (n=551). As reações adversas que ocorreram mais frequentemente incluíram hemorragia gastrointestinal, conjuntivite e aumento das transaminases ou bilirrubina. Outras reações adversas foram relatadas com frequência igual ou inferior.

Fase crónica, insucesso com interferão: 532 doentes adultos foram tratados com uma dose inicial de 400 mg. Os doentes foram distribuídos em três categorias principais: insucesso hematológico (29%), insucesso citogenético (35%) ou intolerância ao interferão (36%). Os doentes tinham feito uma média de 14 meses de terapêutica anterior com interferão em doses $\geq 25 \times 10^6$ UI/semana e encontravam-se todos em fase crónica tardia, com um tempo médio desde o diagnóstico de 32 meses. A variável primária de eficácia do estudo foi a taxa de resposta citogenética major (resposta completa mais parcial, 0 a 35% de metafases Ph+ na medula óssea).

Neste estudo, 65% dos doentes atingiram uma resposta citogenética major que foi completa em 53% (confirmado 43%) dos doentes (Tabela 3). Foi atingida uma resposta hematológica completa em 95% dos doentes.

Fase acelerada: foram admitidos 235 doentes adultos com doença em fase acelerada. Os primeiros 77 doentes iniciaram com 400 mg, subsequentemente o protocolo foi corrigido para permitir a administração de doses mais elevadas e os restantes 158 doentes iniciaram com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, notificada como resposta hematológica completa, não evidência de leucemia (i.e. ausência de blastos na medula e no sangue, mas sem uma recuperação total do sangue periférico como para as respostas completas), ou retorno à LMC em fase crónica. Foi atingida uma resposta hematológica confirmada em 71,5% dos doentes (Tabela 3). De realçar que 27,7% dos doentes também atingiram uma resposta citogenética major, a qual foi completa em 20,4% (confirmado 16%) dos doentes. Para os doentes tratados com 600 mg, a estimativa atual para a mediana da taxa de sobrevivência sem progressão e para a sobrevivência global é de 22,9 e de 42,5 meses, respetivamente.

Crise blástica mieloide: foram admitidos 260 doentes com crise blástica mieloide. 95 (37%) tinham feito quimioterapia prévia para o tratamento da fase acelerada ou da crise blástica ("doentes pré-tratados") enquanto que 165 (63%) não a fizeram ("doentes não tratados"). Os primeiros 37 doentes iniciaram com 400 mg, o protocolo foi corrigido subsequentemente para permitir a administração de doses mais elevadas e os restantes 223 doentes iniciaram com 600 mg.

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, notificada como resposta hematológica completa, não evidência de leucemia, ou retorno à LMC em fase crónica, usando os mesmos critérios usados para o estudo em fase acelerada. Neste estudo, 31% dos doentes atingiram uma resposta hematológica (36% não tratados anteriormente e 22% em doentes tratados anteriormente). A taxa de resposta também foi mais elevada nos doentes tratados com 600 mg (33%) quando comparados com os doentes tratados com 400 mg (16%, $p=0,0220$). A estimativa atual da sobrevivência média dos doentes não tratados e tratados anteriormente foi 7,7 e 4,7 meses, respetivamente.

Crise blástica linfoide: o número de doentes incluídos nos estudos de fase I foi limitado (n=10). A taxa de resposta hematológica foi de 70% com uma duração de 2-3 meses.

Tabela 3 Resposta em estudos na LMC em adultos

| | Estudo 0110 Dados aos 37 meses | Estudo 0109 Dados aos 40,5 meses | Estudo 0102 Dados aos 38 meses |
|--|--|--|---------------------------------------|
| | Fase crónica, insucesso de IFN (n=532) | Fase acelerada (n=235) | Crise blástica mieloide (n=260) |
| | % de doentes (IC95%) | | |

| | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Resposta hematológica (1) | 95% (92,3–96,3) | 71% (65,3–77,2) | 31% (25,2–36,8) |
| Resposta hematológica completa (RHC) | 95% | 42% | 8% |
| Não evidência de leucemia (NEL) | Não aplicável | 12% | 5% |
| Retorno à fase crónica (RFC) | Não aplicável | 17% | 18% |
| Resposta citogenética major (2) | 65% (61,2–69,5) | 28% (22,0–33,9) | 15% (11,2–20,4) |
| Completa | 53% | 20% | 7% |
| (Confirmada (3)) [IC 95%] | (43%) [38,6–47,2] | (16%) [11,3–21,0] | (2%) [0,6–4,4] |
| Parcial | 12% | 7% | 8% |

(1) Critérios para a resposta hematológica (todas as respostas a ser confirmadas após ≥ 4 semanas):

CHR: Estudo 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/l$, plaquetas $< 450 \times 10^9/l$, mielócitos+metamielócitos $< 5\%$ no sangue, ausência de blastos e promielócitos no sangue, basófilos $< 20\%$, sem envolvimento extramedular] e nos estudos 0102 e 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, ausência de blastos no sangue, blastos da MO $< 5\%$, ausência de doença extramedular]

NEL: Mesmos critérios que a CHR mas ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ (apenas 0102 e 0109)

RTC: $< 15\%$ blastos MO e SP, $< 30\%$ blastos+promielócitos na MO e SP, $< 20\%$ basófilos no SP, ausência de doença extramedular para além da esplénica e hepática (apenas para 0102 e 0109).

MO = medula óssea, SP = sangue periférico

(2) Critérios para a resposta citogenética:
Uma resposta major combina as respostas completa e parcial: completa (0% metafases Ph+), parcial (1–35%).

(3) Resposta citogenética completa confirmada através de segunda avaliação citogenética da medula óssea, realizada pelo menos um mês após o estudo inicial na medula óssea.

Doentes pediátricos: foram incluídos um total de 26 doentes pediátricos de idade inferior a 18 anos, com LMC em fase crónica (n=11) ou LMC em fase de crise blástica ou com leucemia aguda Ph+ (n=15), num ensaio de fase I de determinação de dose. Esta população de doentes teve tratamento prévio intenso, pois 46% tinham sido sujeitos a transplante de medula óssea e 73% tinham feito multiquimioterapia. Os doentes foram tratados com imatinib em doses de 260 mg/m² por dia (n=5), 340 mg/m² por dia (n=9), 440 mg/m² por dia (n=7) e 570 mg/m² por dia (n=5). De entre 9 doentes com LMC em fase crónica e resultados relativos à resposta citogenética disponíveis, 4 (44%) e 3 (33%) atingiram resposta citogenética completa e parcial, respetivamente, com uma taxa de MCyR de 77%.

Um total de 51 doentes pediátricos diagnosticados de novo com LMC e com LMC em fase crónica não tratada foram incluídos num ensaio multicêntrico de fase II, aberto, com braço único. Os doentes foram tratados com imatinib em doses de 340 mg/m² por dia, sem interrupções na ausência de toxicidade condicionada pela dose. O tratamento com imatinib induz uma resposta rápida em doentes pediátricos diagnosticados de novo com LMC com uma CHR de 78% após 8 semanas de tratamento. A taxa elevada de CHR é acompanhada pelo desenvolvimento de uma resposta citogenética completa (CCyR) de 65% a qual é comparável com os resultados observados nos adultos. Adicionalmente, a resposta citogenética parcial (PCyR) foi observada em 16% para uma MCyR de 81%. A maioria dos doentes que atingiram uma CCyR desenvolveram a CCyR entre 3 a 10 meses com uma mediana de tempo de resposta, baseado na estimativa de Kaplan-Meier, de 5,6 meses.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo imatinib em todos os subgrupos da população pediátrica com leucemia mieloide crónica cromossoma de Filadélfia (translocação bcr-abl) positiva (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Ensaio clínico em LLA Ph+

LLA Ph+ diagnosticado de novo: Num estudo controlado (ADE10) de imatinib versus a quimioterapia de indução em 55 doentes diagnosticados de novo, com 55 anos ou mais, o imatinib utilizado em monoterapia induziu uma taxa de resposta hematológica significativamente maior que a quimioterapia (96,3% vs 50%; p=0,0001). Quando o tratamento de salvação com imatinib foi administrado em doentes que não responderam ou que responderam pouco à quimioterapia, resultou que em 9 doentes

(81,8%) num total de 11 alcançaram uma resposta hematológica completa. Este efeito clínico foi associado a uma redução mais elevada das transcrições bcr-abl em doentes tratados com imatinib comparativamente com o braço da quimioterapia após 2 semanas de tratamento ($p=0,02$). Todos os doentes receberam imatinib e quimioterapia de consolidação (ver Tabela 4) após indução e os níveis de transcrições bcr-abl foram idênticos nos dois braços na 8ª semana. Como previsto com base no desenho do estudo, não se observaram diferenças na duração de remissão, sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, contudo os doentes com resposta molecular completa e permanecendo na doença residual mínima obtiveram melhores resultados tanto na duração de remissão ($p=0,01$) como na sobrevivência sem doença ($p=0,02$).

Os resultados observados numa população de 211 doentes LLA Ph+ diagnosticados de novo em quatro ensaios clínicos não controlados (AAU02, ADE04, AJP01 e AUS01) são consistentes com os resultados acima descritos. O imatinib em associação com a quimioterapia de indução (ver Tabela 4) originou uma taxa de resposta hematológica completa de 93% (147 de 158 doentes avaliados) e uma taxa de resposta citogénica major de 90% (19 em 21 doentes avaliados). A taxa de resposta molecular completa foi de 48% (49 de 102 doentes avaliados). A sobrevivência livre de doença (DFS) e a sobrevivência global (OS) excedeu constantemente 1 ano e foi superior ao controlo histórico (DFS $p<0,001$, OS $p<0,0001$) em 2 estudos (AJP01 e AUS01).

Tabela 4 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib

| | |
|---|--|
| Estudo ADE10 | |
| Pré-fase | DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, dia 1 |
| Remissão de indução | DEX 10 mg/m ² oral, dias 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dias 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), dias 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v.(1 h) dia 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dias 22-25, 29-32 |
| Tratamento de consolidação I, III, V | de MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dias 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dias 1-20 |
| Tratamento de consolidação II, IV | de Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5 |
| Estudo AAU02 | |
| Tratamento de indução (de novo LLA Ph+) | Daunorrubicina 30 mg/m ² i.v., dias 1-3, 15-16; VCR 2 mg dose total i.v., dias 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dias 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² oral, dias 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, dias 1-28; MTX 15 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22 |
| Consolidação (de novo LLA Ph+) | Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), dias 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dia 1 |
| Estudo ADE04 | |
| Pré-fase | DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1 |
| Tratamento de indução I | DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; VCR 2 mg i.v., dias 6, 13, 20; Daunorrubicina 45 mg/m ² i.v., dias 6-7, 13-14 |
| Tratamento de indução II | CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dias 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dias 26-46 |

| | | |
|--|----|--|
| Tratamento de consolidação | de | DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; Vindesina 3 mg/m ² i.v., dia 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dia 1; Eetoposido 250 mg/m ² i.v. (1 h) dias 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dia 5 |
| Estudo AJP01 | | |
| Tratamento de indução | | CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dia 1; Daunorubicina 60 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-3; Vincristina 1,3 mg/m ² i.v., dias 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m ² /dia oral |
| Tratamento de consolidação | de | Sequência alternante de quimioterapia: quimioterapia de regimes de alta dose com MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dia 1, e Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dias 2-3, para 4 ciclos |
| Manutenção | | VCR 1,3 g/m ² i.v., dia 1; Prednisolona 60 mg/m ² oral, dias 1-5 |
| Estudo AUS01 | | |
| Tratamento de indução-consolidação | | Regime hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dias 1-3; Vincristina 2 mg i.v., dias 4, 11; Doxorrubicina 50 mg/m ² i.v. (24 h), dia 4; DEX 40 mg/dia em dias 1-4 e 11-14, alternado com MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dia 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dias 2-3 (total de 8 sequências) |
| Manutenção | | VCR 2 mg i.v. mensalmente durante 13 meses; Prednisolona 200 mg oral, 5 dias em cada mês durante 13 meses |
| Todos os regimes de tratamento incluem a administração de esteroides para profilaxia do SNC. | | |
| Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: teniposido; VCR: vincristina; IDA: idarrubicina; i.v.: via intravenosa | | |

Doentes pediátricos: No estudo I2301 de fase III, aberto, multicêntrico, de cohort sequencial, não aleatorizado, foram incluídos um total de 93 doentes pediátricos, adolescentes e jovens adultos (de 1 a 22 anos de idade) com LLA Ph+ tratados com imatinib (340 mg/m²/dia) em associação com quimioterapia intensiva após tratamento de indução. Imatinib foi administrado intermitentemente nos cohorts 1-5, com aumento na duração e antecipação de início de imatinib de cohort em cohort: cohort 1 recebeu a dose mais baixa e cohort 5 recebeu a dose mais alta de imatinib (duração maior em dias com administração diária contínua de imatinib durante os primeiros ciclos de tratamento com quimioterapia). A exposição diária contínua a imatinib no início do regime de tratamento em associação com quimioterapia nos doentes do cohort 5 (n=50) melhorou a sobrevivência sem eventos (EFS, Event Free Survival) aos 4 anos comparativamente com os doentes de controlo anteriores (n=120), que receberam quimioterapia padrão sem imatinib (69,6% vs. 31,6%, respetivamente). A Sobrevivência Global estimada a 4 anos nos doentes do cohort 5 foi 83,6% comparativamente com 44,8% nos doentes de controlo anteriores, 20 dos 50 (40%) doentes no cohort 5 receberam transplante de células estaminais.

Tabela 5 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib no estudo I2301

| | |
|-------------------------------------|--|
| Bloco de consolidação 1 (3 semanas) | VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 1-5 Ifosfamido (1,8 g/m ² /dia, IV): dias 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose q3h, x 8 doses/dia, IV): dias 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 6-15 ou até ANC > 1500 pós nadir IT Metotrexato (ajustado à idade): dia 1 APENAS Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dia 8, 15 |
|-------------------------------------|--|

| | |
|--|---|
| <p>Bloco de consolidação 2 (3 semanas)</p> | <p>Metotrexato (5 g/m² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m² a 36 hora, IV; 15 mg/m² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustado à idade): dia 1 ARA-C (3 g/m²/dose q 12 h x 4, IV): dias 2 e 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 4-13 ou até ANC > 1500 pós nadir</p> |
| <p>Bloco de reindução 1 (3 semanas)</p> | <p>VCR (1,5 mg/m²/dia, IV): dias 1, 8, e 15 DAUN (45 mg/m²/dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m²/dose q12h x 4 doses, IV): dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m², IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m²/dia, PO): dias 1-7 e 15-21</p> |
| <p>Bloco de intensificação 1 (9 semanas)</p> | <p>Metotrexato (5 g/m² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/m² a 36 hora, IV; 15 mg/m² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m², q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m², IM): dia 44</p> |
| <p>Bloco de reindução 2 (3 semanas)</p> | <p>VCR (1.5 mg/m²/dia, IV): dias 1, 8 e 15 DAUN (45 mg/m²/dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m²/dose q12h x 4 doses, iv): Dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m², IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m²/dia, PO): dias 1-7 e 15-21</p> |
| <p>Bloco de intensificação 2 (9 semanas)</p> | <p>Metotrexato (5 g/m² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/ m² à 36 hora, IV; 15 mg/m² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m²/dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m², q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m², IM): dia 44</p> |
| <p>Manutenção (Ciclos de 8-semanas) Ciclos 1-4</p> | <p>MTX (5 g/m² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m² à 36 hora, IV; 15 mg/m² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m²/dia PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/dia, PO): dias 8-28 Metotrexato (20 mg/m²/semana, PO): dias 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): dias 29-33 CPM (300 mg/m², IV): dias 29-33 MESNA IV dias 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 34-43</p> |
| <p>Manutenção (Ciclos de 8-semanas) Ciclo 5</p> | <p>Irradiação craniana (Apenas bloco 5) 12 Gy em 8 frações para todos os doentes que são CNS1 e CNS2 ao diagnóstico 18 Gy em 10 frações para doentes que são CNS3 ao diagnóstico VCR (1,5 mg/ m²/dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/ m²/dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m²/dia, PO): dias 11-56 (Suspende 6-MP durante os</p> |

| | |
|--|---|
| | 6-10 dias de irradiação craniana no dia 1 do Ciclo 5. Iniciar 6-MP no 1º dia após finalização da irradiação craniana.) Metotrexato (20 mg/m2/semana, PO): dias 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Manutenção (Ciclos de 8-semanas) Ciclos 6-12 | VCR (1,5 mg/m2/dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m2/dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m2/dia, PO): dias 1-56 Metotrexato (20 mg/m2/semana, PO): dias 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

G-CSF = fator de estimulação da colônia granulocitária, VP-16 = etoposido, MTX = metotrexato, IV = intravenoso, SC = subcutâneo, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabina, CPM = ciclofosfamido, VCR = vincristina, DEX = dexametasona, DAUN = daunorubicina, 6-MP = 6-mercaptopurina, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoetano sulfonato de sódio, iii= ou até nível MTX é < 0,1 µM, q6h = de 6 em 6 horas, Gy= Gray

O estudo AIT07 foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado de fase II/III que incluiu 128 doentes (1 a < 18 anos) tratados com imatinib em associação com quimioterapia. Os dados de segurança deste estudo parecem estar em linha com o perfil de segurança de imatinib em doentes com LLA Ph+.

LLA Ph+ Recorrentes/refratários: Quando imatinib foi usado em monoterapia em doentes com LLA Ph+ recorrentes/refratários, originou, em 53 de 411 doentes avaliados relativamente a resposta, uma taxa de resposta hematológica de 30% (9% completos) e uma taxa de resposta citogenética maior de 23%. (De notar, dos 411 doentes, 353 foram tratados num programa de acesso expandido sem a recolha de dados de resposta primária). A mediana do tempo de progressão na população total de 411 doentes com LLA Ph+ recorrentes/refratários variou entre 2,6 a 3,1 meses, e a mediana da sobrevivência global nos 401 doentes avaliados variou entre 4,9 a 9 meses. A informação foi similar quando foi efetuada uma reanálise para incluir só os doentes com 55 anos ou mais.

Ensaio Clínico em MSD/MPD

A experiência com imatinib nesta indicação é muito limitada e é baseada em taxas de resposta hematológica e citogenética. Não existem ensaios controlados demonstrando um benefício clínico ou aumento da sobrevivência. Foi efetuado um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de Fase II (estudo B2225) com imatinib em várias populações de doentes sofrendo de doenças que põem a risco a vida associadas com a Abl, Kit ou PDGFR proteína tirosina cinases. Este estudo incluiu 7 doentes com MDS/MPD que foram tratados com imatinib 400 mg por dia. Três doentes apresentaram uma resposta hematológica completa (CHR) e um doente teve uma resposta hematológica parcial (PHR). Na análise original, três dos quatro doentes com rearranjos do gene PDGFR detetados desenvolveram resposta hematológica (2 CHR e 1 PHR). A idade destes doentes variou entre 20 a 72 anos.

Foi realizado um registo observacional (estudo L2401) para recolher dados de segurança de longa duração e de eficácia em doentes com neoplasias mieloproliferativas com rearranjos do gene PDGFR-β e que foram tratados com imatinib. Os 23 doentes envolvidos neste registo receberam imatinib numa dose mediana diária de 264 mg (intervalo: 100 a 400 mg) para uma mediana de duração de 7,2 anos (intervalo 0,1 a 12,7 anos). Devido à natureza observacional deste registo, os dados hematológicos, citogenéticos e dados de avaliação molecular foram disponibilizados para 22,9 e 17 dos 23 doentes envolvidos, respetivamente. Assumindo, de forma conservadora, que os doentes com dados inexistentes eram não respondedores, observou-se CHR em 20/23 (87%) doentes, CCyR em 9/23 (39,1%) doentes e MR em 11/23 (47,8%) doentes, respetivamente. Quando a taxa de resposta é calculada com doentes com pelo menos uma avaliação válida, a taxa de resposta para CHR, CCyR e MR foi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) e 11/17 (64,7%), respetivamente.

Para além disso, foram notificados outros 24 doentes com MDS/MPD em 13 publicações. 21 doentes foram tratados com imatinib 400 mg por dia, enquanto os outros 3 doentes receberam doses inferiores. Em onze doentes foi detetado rearranjo do gene PDGFR, 9 dos quais atingiram CHR e 1 PHR. A idade destes doentes variou entre 2 a 79 anos. Numa publicação recente, informação atualizada sobre 6 destes 11 doentes revelou que todos estes doentes se mantinham em remissão citogenética (intervalo 32-38 meses). A mesma publicação relatou dados de seguimento de longa duração de 12 doentes com MDS/MPD com rearranjo do gene PDGFR (5 doentes do estudo B2225). Estes doentes receberam

imatinib durante um período médio de 47 meses (intervalo 24 dias – 60 meses). Em 6 destes doentes, o seguimento excede agora os 4 anos. Onze doentes atingiram rapidamente CHR; dez tiveram resolução completa das anomalias genéticas e uma diminuição ou desaparecimento de fusão transcriptase, medida por RT-PCR. As respostas hematológicas e citogenéticas foram mantidas por um período médio de 49 meses (intervalo 19-60) e 47 meses (intervalo 16-59), respetivamente. A sobrevivência global é de 65 meses desde o diagnóstico (intervalo 25-234). A administração de imatinib a doentes sem translocação genética não resulta geralmente em melhoria.

Não existem ensaios controlados em doentes pediátricos com MDS/MPD. Cinco (5) doentes com MDS/MPD associado com rearranjos do gene PDGFR foram descritos em 4 publicações. Estes doentes apresentavam idades entre os 3 meses e os 4 anos e o imatinib foi administrado na dose de 50 mg por dia ou em doses de 92,5 a 340 mg/m² por dia. Todos os doentes atingiram resposta hematológica completa, resposta citogénica e/ou resposta clínica.

Ensaio clínico na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

Foi efetuado um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de Fase II (estudo B2225) com imatinib em várias populações de doentes sofrendo de doenças que põem a risco a vida associadas com a Abl, Kit ou PDGFR proteína tirosina cinases. Neste estudo, 14 doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica foram tratados com 100 mg a 1.000 mg de imatinib por dia. Outros 162 doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica, notificados em 35 relatos de casos publicados e séries de casos receberam imatinib em doses desde 75 mg a 800 mg por dia. As anomalias citogenéticas foram avaliadas em 117 doentes de uma população total de 176 doentes. Em 61 destes 117 doentes foi identificada FIP1L1-PDGFRα fusão cinase. Verificou-se que outros quatro doentes adicionais com síndrome hipereosinofílica eram FIP1L1-PDGFRα-positivos em outros 3 relatos publicados. Todos os 65 doentes FIP1L1-PDGFRα fusão cinase positivos atingiram uma CHR sustentada durante meses (entre 1+ a 44+ meses, censurados na altura do relato). Conforme relatado numa publicação recente, 21 destes 65 doentes também atingiram remissão molecular completa com um período de seguimento médio de 28 meses (intervalo 13-67 meses). A idade destes doentes variou entre 25 a 72 anos. Foram também relatadas melhorias na sintomatologia e outras anomalias orgânicas pelos investigadores nos casos relatados. Foram relatadas melhorias nos sistemas de órgãos cardíaco, nervoso, pele/tecido subcutâneo, respiratório/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tecido conectivo/vascular e gastrointestinal.

Não existem ensaios controlados em doentes pediátricos com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica. Três (3) doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica associada com rearranjos do gene PDGFR foram descritos em 3 publicações. Estes doentes apresentavam idades entre os 2 e os 16 anos e o imatinib foi administrado em doses de 300 mg/m² por dia ou em doses de 200 a 400 mg por dia. Todos os doentes atingiram resposta hematológica completa, resposta citogénica completa e/ou resposta molecular completa.

Ensaio clínico em doentes com GIST metastáticos e/ou irressecáveis

Foi efetuado um ensaio multicêntrico de fase II, aberto, aleatorizado e não controlado, em doentes com GIST malignos metastáticos ou irressecáveis. Neste estudo foram incluídos 147 doentes, os quais foram aleatorizados para tratamento com 400 mg ou 600 mg por via oral, uma vez por dia, durante 36 meses. Os doentes tinham entre 18 e 83 anos e diagnóstico patológico de GIST maligno Kit- positivo metastático e/ou irressecável. Foram efetuados testes imunohistoquímicos por rotina com anticorpos para o Kit (A-4502, antisoro policlonal de coelho, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) e análise após deteção do antigénio pelo método do complexo avidina-biotina-peroxidase.

A evidência primária de eficácia foram as taxas de resposta objetiva. Os tumores deveriam ser mensuráveis em pelo menos uma localização da doença, e a resposta caracterizada com base nos critérios do Southwestern Oncology Group (SWOG). Apresentam-se os resultados na Tabela 6.

Tabela 6 Melhor resposta tumoral no ensaio STIB2222 (GIST)

| | |
|-------------------|--|
| | Todas as doses (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) |
| Melhor resposta | n (%) |
| Resposta completa | 1 (0,7) |
| Resposta parcial | 98 (66,7) |

| | |
|---------------------|-----------|
| Doença estabilizada | 23 (15,6) |
| Doença progressiva | 18 (12,2) |
| Não disponível | 5 (3,4) |
| Desconhecido | 2 (1,4) |

Não se verificaram diferenças entre as taxas de resposta dos grupos tratados com as duas doses. Um número significativo de doentes que tinha doença estável aquando da análise interina, atingiu resposta parcial com o tratamento prolongado (mediana do período de seguimento de 31 meses). A Mediana do tempo para resposta foi de 13 semanas (IC 95% 12–23). A mediana do tempo para falência do tratamento nos doentes que responderam ao tratamento foi de 122 semanas (IC 95% 106–147), enquanto que na população total do estudo foi de 84 semanas (IC 95% 71–109). Não foi atingida a mediana da sobrevivência global. A estimativa (método Kaplan-Meier) para a sobrevivência após 36 meses de seguimento é de 68%.

Em dois ensaios clínicos (estudo B2222 e estudo intergrupos S0033) a dose diária de imatinib foi aumentada para 800 mg em doentes com progressão da doença nas doses diárias inferiores de 400 mg ou 600 mg. A dose diária foi aumentada para 800 mg num total de 103 doentes; 6 doentes atingiram resposta parcial e 21 atingiram estabilização da doença após aumento da dose, para um benefício clínico global de 26%. A informação de segurança disponível indica que o aumento da dose para 800 mg por dia, em doentes com doses iniciais de 400 mg ou 600 mg por dia, não parece afetar o perfil de segurança de imatinib.

Ensaio clínico em GIST adjuvante

No contexto adjuvante, o imatinib foi investigado num ensaio clínico de fase III (Z9001), multicêntrico, em dupla ocultação, de longo termo, controlado com placebo, envolvendo 773 doentes. A idade dos doentes variou dos 18 aos 91 anos. Foram incluídos doentes com diagnóstico histológico de GIST primário com expressão da proteína Kit por imunohistoquímica e um tamanho ≥ 3 cm na maior dimensão, com ressecção macroscópica completa do GIST primário nos 14-70 dias anteriores ao registo. Após ressecção do GIST primário, os doentes foram aleatorizados para um de dois braços: imatinib 400 mg/dia ou placebo, durante um ano.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS), definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data de recorrência, ou morte por qualquer causa.

Imatinib prolongou de forma significativa a RFS, com 75% dos doentes livres de recorrência aos 38 meses no grupo de Glivec vs. 20 meses no grupo de placebo (95% ICs, [30 - não-estimável], [14 - não-estimável], respetivamente), (taxa de risco = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). A um ano, a RFS global foi significativamente melhor para imatinib (97,7%) vs. placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). O risco de recorrência foi, por isso, reduzido em aproximadamente 89% quando comparado com placebo (risco relativo = 0,113 [0,049-0,264]).

O risco de recorrência em doentes após cirurgia do seu GIST primário foi avaliada retrospectivamente com base nos seguintes fatores de prognóstico: tamanho do tumor, índice mitótico, localização do tumor. Os dados de índice mitótico estavam disponíveis para 556 dos 713 da população intenção-para-tratar (ITT). Os resultados das análises de subgrupo de acordo com as classificações do risco do National Institutes of Health (NIH) e do Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) dos Estados Unidos são apresentados na Tabela 7. Não se observou benefício nos grupos de risco baixo e muito baixo. Não se observou benefício na sobrevivência global.

Tabela 7 Resumo das análises de RFS do estudo Z9001 de acordo com as classificações do risco do NIH e da AFIP

| Critérios de risco | Nível de Risco | % de doentes | N.º de acontecimentos/ N.º de doentes | Taxa de risco global (95%IC)* | Taxa de RFS (%) | |
|--------------------|----------------|--------------|--|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | | 12 meses | 24 meses |
| | | | Imatinib vs placebo | | Imatinib vs placebo | Imatinib vs placebo |
| NIH | Baixo | 29,5 | 0/86 vs. 2/90 | N.E. | 100 vs. 98,7 | 100 vs. 95,5 |
| | Intermédio | 25,7 | 4/75 vs. 6/78 | 0,59 (0,17; 2,10) | 100 vs. 94,8 | 97,8 vs. 89,5 |
| | Alto | 44,8 | 21/140 vs. 51/127 | 0,29 (0,18; 0,49) | 94,8 vs. 64,0 | 80,7 vs. 46,6 |
| AFIP | Muito baixo | 20,7 | 0/52 vs. 2/63 | N.E. | 100 vs. 98,1 | 100 vs. 93,0 |
| | Baixo | 25,0 | 2/70 vs. 0/69 | N.E. | 100 vs. 100 | 97,8 vs. 100 |
| | Moderado | 24,6 | 2/70 vs. 11/67 | 0,16 (0,03; 0,70) | 97,9 vs. 90,8 | 97,9 vs. 73,3 |
| | Alto | 29,7 | 16/84 vs. 39/81 | 0,27 (0,15; 0,48) | 98,7 vs. 56,1 | 79,9 vs. 41,5 |

* Período total de acompanhamento; NE – Não estimável

Um segundo estudo de fase III, multicêntrico, aberto (SSG XVIII/AIO) comparou 400 mg/dia de imatinib durante 12 meses de tratamento vs. 36 meses de tratamento em doentes submetidos a ressecção cirúrgica do GIST e um dos seguintes: diâmetro do tumor > 5 cm e contagem mitótica > 5/50 campos de alta potência (HPF); ou diâmetro do tumor > 10 cm e qualquer contagem mitótica ou tumor de qualquer dimensão com contagem mitótica > 10/50 HPF ou tumores com ruptura para a cavidade peritoneal. Num total de 397 doentes com consentimento e aleatorizados para o estudo (199 doentes no grupo dos 12-meses e 198 doentes no grupo dos 36-meses), a idade mediana foi 61 anos (intervalo entre 22 e 84 anos). O tempo mediano de acompanhamento foi 54 meses (desde a data de aleatorização até ao final do estudo), com um total de 83 meses entre o primeiro doente aleatorizado e a data final do estudo.

O objetivo primário do estudo foi sobrevivência livre de recidiva (RFS), definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data de recorrência ou morte por qualquer causa.

Trinta e seis (36) meses de tratamento com imatinib, prolongaram significativamente a RFS em comparação com 12 meses de tratamento com imatinib (com taxa de risco global = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Tabela 8, Figura 1).

Adicionalmente, trinta e seis (36) meses de tratamento com imatinib prolongaram significativamente a sobrevivência global (OS) em comparação com 12 meses de tratamento com imatinib (taxa de risco = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tabela 8, Figura 2).

A maior duração de tratamento (> 36 meses) pode atrasar o aparecimento de novas recorrências; no entanto, o impacto desta informação na sobrevivência global mantém-se desconhecido.

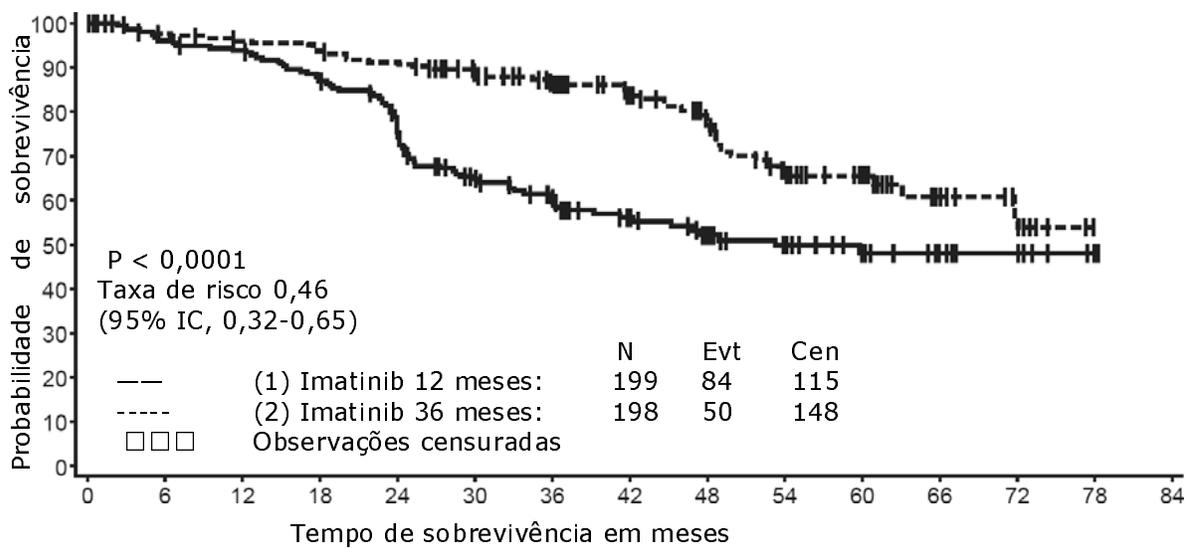
O número total de mortes foram 25 para o grupo de 12-meses de tratamento e 12 para o grupo de 36-meses de tratamento.

O tratamento com imatinib durante 36 meses foi superior ao tratamento durante 12 meses na análise ITT, isto é, incluindo a população total do estudo. Numa análise planeada de subgrupos por tipo de mutação, a taxa de risco para RFS para 36 meses de tratamento em doentes com mutações de exon 11 foi de 0,35 [95% IC; 0,22; 0,56]. Não podem ser extraídas conclusões para outros subgrupos de mutações menos frequentes devido ao número reduzido de acontecimentos observado.

Tabela 8 Tratamento com imatinib 12-meses e 36-meses (Estudo SSGXVIII/AIO)

| | Grupo de 12-meses de tratamento | Grupo de 36-meses de tratamento |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| RFS | %(IC) | %(IC) |
| 12 meses | 93,7 (89,2-96,4) | 95,9 (91,9-97,9) |
| 24 meses | 75,4 (68,6-81,0) | 90,7 (85,6-94,0) |
| 36 meses | 60,1 (52,5-66,9) | 86,6 (80,8-90,8) |
| 48 meses | 52,3 (44,0-59,8) | 78,3 (70,8-84,1) |
| 60 meses | 47,9 (39,0-56,3) | 65,6 (56,1-73,4) |
| Sobrevivência | | |
| 36 meses | 94,0 (89,5-96,7) | 96,3 (92,4-98,2) |
| 48 meses | 87,9 (81,1-92,3) | 95,6 (91,2-97,8) |
| 60 meses | 81,7 (73,0-87,8) | 92,0 (85,3-95,7) |

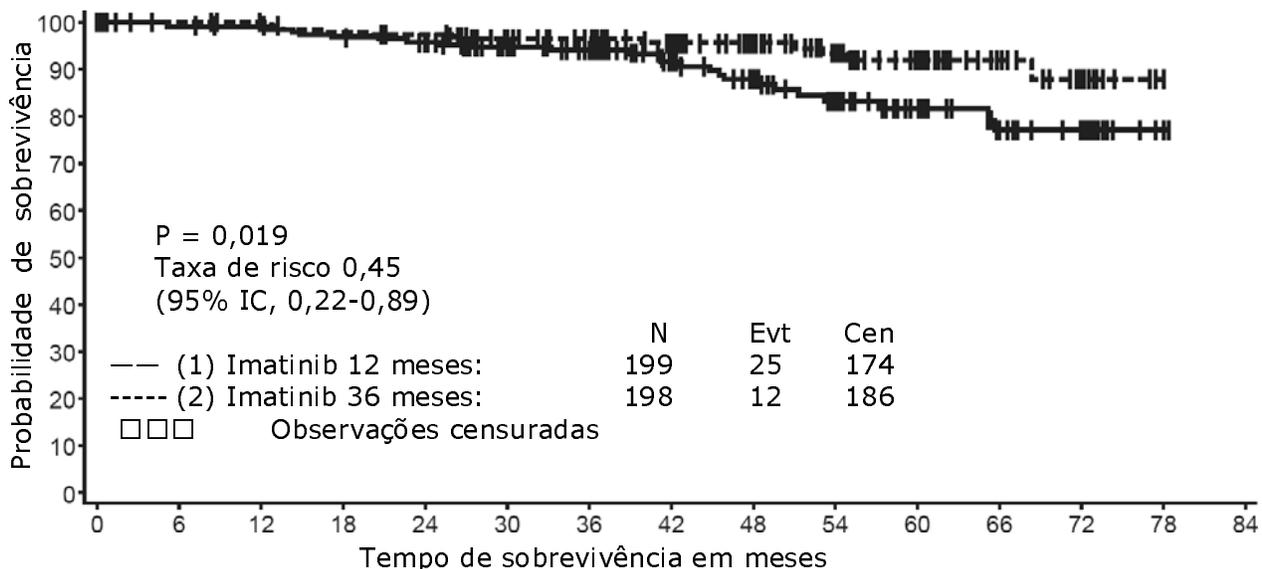
Figura 1 Estimativa de Kaplan-Meier para o objetivo primário sobrevivência livre de recidiva (população intenção-para-tratar)



Em-risco : acontecimentos

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

Figura 2 Estimativa Kaplan-Meier para sobrevivência global (população intenção-para-tratar)



Em-risco : acontecimentos

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

Não existem ensaios controlados em doentes pediátricos com GIST c-Kit positivo. Dezassete (17) doentes com GIST (com ou sem kit e mutações do PDGFR) foram descritos em 7 publicações. Estes doentes apresentavam idades entre os 8 e os 18 anos e o imatinib foi administrado no contexto adjuvante e no contexto metastático em doses de 300 a 800 mg por dia. A maioria dos doentes pediátricos com GIST submetidos a tratamento para a sua doença não dispunham de dados a confirmar a presença de mutações do PDGFR e do c-kit, o que pode ter conduzido a resultados clínicos heterogêneos.

Ensaio clínico em DFSP

Foi realizado um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, em fase aberta (estudo B2225) que incluiu 12 doentes com DFSP tratados com imatinib 800 mg por dia. A idade dos doentes com DFSP variou entre 23 a 75 anos, o DFSP era metastático, recorrente localmente após a primeira cirurgia de ressecção e considerado não suscetível a outras cirurgias de ressecção no momento de entrada para o ensaio. Dos 12 doentes incluídos, 9 responderam, um completamente e 8 parcialmente. Três dos respondedores parciais foram subsequentemente considerados livres de doença pela cirurgia. A mediana da duração do tratamento no estudo B2225 foi 6,2 meses, com uma duração máxima de 24,3 meses. Outros 6 doentes com DFSP, com idades entre 18 meses e 49 anos, tratados com imatinib foram comunicados em 5 casos relato publicados. Os doentes adultos reportados na literatura publicada foram tratados com 400 mg (4 casos) ou 800 mg (1 caso) de imatinib por dia. Cinco (5) dos doentes responderam, 3 completamente e 2 parcialmente. A mediana da duração do tratamento na literatura publicada variou entre 4 semanas e mais que 20 meses. A

translocação t(17:22) [q22;q13]), ou o produto do gene, esteve presente em quase todos os respondedores ao tratamento com imatinib.

Não existem ensaios controlados em doentes pediátricos com DFSP. Cinco (5) doentes com DFSP e com rearranjos do gene PDGFR foram descritos em 3 publicações. Estes doentes apresentavam idades entre os recém-nascidos e os 14 anos e o imatinib foi administrado em doses de 50 mg por dia ou de 400 a 520 mg/m² por dia. Todos os doentes atingiram resposta parcial e/ou completa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética do imatinib

A farmacocinética do imatinib foi avaliada ao longo de um intervalo posológico de 25 a 1.000 mg. Os perfis farmacocinéticos plasmáticos foram analisados do dia 1 e no dia 7 ou no dia 28, altura em as concentrações plasmáticas tinham atingido o estado de equilíbrio.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta média do imatinib é 98%. Ocorreu uma elevada variabilidade interindividual na AUC dos níveis plasmáticos de imatinib após uma dose oral. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a taxa de absorção do imatinib foi reduzida minimamente (diminuição de 11% na C_{max} e prolongamento do t_{max} em 1,5 h), com uma pequena redução na AUC (7,4%) quando comparada com as condições de jejum. Não foi estudado o efeito da cirurgia gastrointestinal na absorção do fármaco.

Distribuição

Em concentrações de imatinib clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 95% com base em experiências *in vitro*, principalmente à albumina e à alfa-ácido-glicoproteína, com uma ligação pequena às lipoproteínas.

Biotransformação

O metabolito circulante principal no ser humano é o derivado da piperazina N-desmetilada, o qual mostra uma potência *in vitro* semelhante à do composto original. A AUC plasmática para este metabolito é 16% da AUC para o imatinib. A ligação do metabolito N-desmetilado às proteínas plasmáticas é semelhante à do composto inicial.

O imatinib e o metabolito N-desmetilado em conjunto representaram 65% da radioatividade em circulação (AUC(0-48h)). A restante radioatividade em circulação deveu-se a um determinado número de metabolitos minor.

Os resultados *in vitro* mostraram que a CYP3A4 foi a principal enzima P450 humana catalizadora da biotransformação do imatinib. De vários medicamentos potencialmente utilizados concomitantemente (acetaminofeno, aciclovir, alopurinol, anfotericina, citarabina, eritromicina, fluconazol, hidroxureia, norfloxacin, penicilinaV), somente a eritromicina (CI50 50 µM) e o fluconazol (CI50 118 µM) mostraram inibição do metabolismo do imatinib potencialmente relevante a nível clínico.

In vitro, o imatinib mostrou ser um inibidor competitivo de marcadores do CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4/5. Os valores de K_i em microssomas hepáticos humanos foram

27, 7,5 e 7,9 $\mu\text{mol/l}$, respetivamente. As concentrações plasmáticas máximas do imatinib em doentes são de 2-4 $\mu\text{mol/l}$, conseqüentemente, é possível a inibição de fármacos cujo metabolismo seja mediado pela CYP2D6 e/ou CYP3A4/5 e que sejam administrados concomitantemente. O imatinib não interferiu com a biotransformação do 5-fluorouracilo, mas inibiu o metabolismo do paclitaxel devido a inibição competitiva da CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$). Este valor de K_i é muito superior aos níveis plasmáticos expectáveis nos doentes, conseqüentemente, não se prevê a ocorrência de interação devido a administração concomitante de 5-fluorouracilo ou paclitaxel e imatinib.

Eliminação

Com base na recuperação dos compostos após uma dose oral de imatinib marcado radiativamente com ^{14}C , aproximadamente 81% da dose foram recuperados em 7 dias nas fezes (68% da dose) e urina (13% da dose). O imatinib inalterado contou para 25% da dose (5% na urina, 20% nas fezes), sendo o restante os metabolitos.

Farmacocinética plasmática

Após administração oral em voluntários saudáveis, o $t_{1/2}$ foi aproximadamente 18 h, sugerindo que a administração de uma dose diária é apropriada. O aumento na AUC média com o aumento da dose foi linear e é proporcional à dose no intervalo de 25–1.000 mg de imatinib, após administração oral. Não houve alteração da cinética do imatinib com a administração repetida e a acumulação foi de 1,5–2,5 vezes, no estado de equilíbrio, quando administrado uma vez por dia.

Farmacocinética em doentes com GIST

Em doentes com GIST a exposição no estado de equilíbrio foi 1,5 vezes superior à observada em doentes com LMC tratados com a mesma dose (400 mg por dia). Com base na análise preliminar da farmacocinética populacional em doentes com GIST, três variáveis (albumina, número de glóbulos brancos e bilirrubina) apresentaram relação estatisticamente significativa com a farmacocinética do imatinib. A redução dos valores da albumina causou redução da clearance (CL/f); e um número de glóbulos brancos aumentado causou redução da CL/f . No entanto, estas associações não foram suficientemente pronunciadas para suportar um ajuste da dose. Nesta população de doentes, a presença de metástases hepáticas poderia causar insuficiência hepática e diminuição do metabolismo.

Farmacocinética da população

Com base na análise da farmacocinética populacional em doentes com LMC, existe um pequeno efeito da idade sobre o volume de distribuição (aumento de 12% em doentes com > 65 anos de idade). Não se pensa que esta alteração seja clinicamente significativa. O efeito do peso corporal na depuração do imatinib é tal que, para um doente pesando 50 kg, se espera que a depuração média seja de 8,5 l/h, enquanto que para um doente pesando 100 kg a depuração irá aumentar para 11,8 l/h. Estas alterações não são consideradas suficientes para justificar um ajuste da dose com base nos kg de peso corporal. Não há um efeito do sexo na cinética do imatinib.

Farmacocinética em crianças

Tal como em doentes adultos, em estudos de fase I e fase II o imatinib foi rapidamente absorvido após administração oral em doentes pediátricos. Após administração de doses de 260 e 340 mg/m^2 por dia foi obtida uma exposição similar à obtida em adultos, após administração de doses de 400 e 600 mg/m^2 , respetivamente. A comparação da $\text{AUC}(0-24)$ no dia 8 e no dia 1, nos doentes

tratados com a dose de 340 mg/m² por dia, revelou um fator de acumulação de 1,7, após administração reiterada de doses diárias únicas.

Com base na análise farmacocinética da população agrupada em doentes pediátricos com distúrbios hematológicos (LMC, LLA Ph+, ou outros distúrbios hematológicos tratados com imatinib), a depuração de imatinib aumenta com o aumento da área de superfície corporal (BSA, Body Surface Area). Após correção do efeito de BSA, outras características demográficas como a idade, o peso ou o índice de massa corporal não tiveram efeito clínico significativo na exposição ao imatinib. A análise confirmou que a exposição ao imatinib em doentes pediátricos a receber 260 mg/m² uma vez por dia (não excedendo 400 mg uma vez por dia) ou 340 mg/m² uma vez por dia (não excedendo 600 mg uma vez por dia) foi semelhante à dos doentes adultos que receberam imatinib 400 mg ou 600 mg uma vez por dia.

Compromisso funcional dos órgãos

O imatinib e os seus metabolitos não são excretados através dos rins numa extensão significativa. Doentes com compromisso ligeiro e moderado da função renal parecem ter uma exposição plasmática mais elevada do que doentes com função renal normal. O aumento é de aproximadamente 1,5- a 2-vezes, correspondendo a uma elevação de 1,5-vezes da AGP plasmática, à qual o imatinib se liga fortemente. A depuração do imatinib livre é provavelmente semelhante entre doentes com compromisso renal e aqueles com função renal normal, uma vez que a excreção renal representa apenas uma via de eliminação menor para o imatinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Apesar de os resultados da análise farmacocinética mostrarem considerável variação inter-individual, a exposição média ao imatinib não aumentou em doentes com graus variáveis de disfunção hepática, comparativamente a doentes com função hepática normal (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínica do imatinib foi avaliado em ratos, cães, macacos e coelhos.

Os estudos de toxicidade reiterada revelaram alterações hematológicas ligeiras a moderadas em ratos, cães e macacos, acompanhadas de alterações ao nível da medula óssea em ratos e cães.

O fígado foi um órgão-alvo em ratos e cães. Em ambas as espécies foi observado aumento ligeiro a moderado das transaminases e ligeira diminuição dos níveis de colesterol, trigliceridos, proteínas totais e albumina. Não foram observadas alterações histopatológicas hepáticas nos ratos. Em cães tratados durante 2 semanas foi observada toxicidade hepática grave, com aumento das enzimas hepáticas, necrose hepatocelular, necrose e hiperplasia do ducto biliar.

Foi observada toxicidade renal em macacos tratados durante 2 semanas, com mineralização focal e dilatação dos túbulos renais e nefrose tubular. Em vários destes animais observou-se aumento dos níveis sanguíneos de ureia (BUN) e da creatinina. No estudo de 13 semanas em ratos, observou-se hiperplasia do epitélio transicional na papila renal e na bexiga, para doses ≥ 6 mg/kg, sem alterações nos parâmetros séricos ou urinários. Foi observado um aumento da taxa de infeções oportunistas após tratamento crónico com imatinib.

Num estudo de 39 semanas em macacos, não foi estabelecido NOAEL (dose sem efeitos tóxicos observados) para a dose inferior, 15 mg/kg, a qual é aproximadamente um terço da dose máxima no ser humano, 800 mg, com base na superfície corporal. O tratamento induziu um agravamento de infecções palúdicas normalmente suprimidas nestes animais.

O imatinib não foi considerado genotóxico quando testado num ensaio in vitro em células bacterianas (teste de Ames), num ensaio in vitro em células de mamíferos (linfoma do ratinho) e no ensaio in vivo de formação de micronúcleos no rato. Foram observados efeitos genotóxicos para o imatinib num ensaio in vitro em células de mamíferos (ovário de hamster Chinês) relativamente a clastogenicidade (aberrações cromossômicas), na presença de ativação metabólica. Dois produtos intermédios do processo de fabrico, os quais estão também presentes no produto acabado, mostraram potencial mutagénico no teste de Ames. Um destes intermédios foi também positivo no ensaio do linfoma do ratinho.

No estudo de fertilidade em ratos machos tratados durante 70 dias previamente ao acasalamento, os pesos dos testículos e dos epidídimos e a mobilidade do espermatozoides (percentual) diminuíram nos ratos tratados com 60 mg/kg, valor aproximado da dose máxima clínica de 800 mg por dia, com base na área corporal. Este efeito não foi observado para doses \leq 20 mg/kg. Em cães foi também observada diminuição ligeira a moderada da espermatogénese, para doses \geq 30 mg/kg administradas por via oral. Quando os ratos fêmea foram tratados desde 14 dias antes do acasalamento até ao dia 6 de gestação, não ocorreu efeito sobre o acasalamento ou o número de fêmeas prenhas. Numa dose de 60 mg/kg, os ratos fêmeas apresentaram perda fetal pós-implantação significativamente superior e diminuição do número de fetos vivos. Este efeito não foi observado em doses \leq 20 mg/kg.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, ocorreu corrimento vaginal avermelhado no grupo tratado com 45 mg/kg por dia, por via oral, em ambos os dias 14 e 15 de gestação. Neste mesmo grupo, o número de nados-mortos e de crias com morte pós-parto, entre os dias 0 e 4 aumentou. Ainda para este grupo, ocorreu, na primeira geração, redução do peso corporal médio desde a nascença até à altura em que os animais foram sacrificados e diminuição do número de crias que atingiram os critérios para separação prepucial. A fertilidade desta primeira geração não foi afetada, tendo sido detetado aumento do número de reabsorções e diminuição do número de fetos viáveis nos animais tratados com a dose de 45 mg/kg por dia. O nível para ausência de efeitos tóxicos observados (NOEL) maternos e para a primeira geração foi a dose de 15 mg/kg por dia (um quarto da dose máxima no ser humano, 800 mg).

O imatinib foi teratogénico nos ratos, quando administrado durante a organogénese em doses \geq 100 mg/kg, valor aproximado da dose máxima clínica de 800 mg por dia, com base na área corporal. Os efeitos teratogénicos incluíram exencefalia ou encefalocele, ausência/redução do tamanho dos ossos frontais e ausência dos ossos parietais. Estes efeitos não foram observados em doses \leq 30 mg/kg.

Não foram identificados novos órgãos alvo no estudo de toxicologia de desenvolvimento juvenil no rato (dia 10 a 70 pós-parto), relativamente aos órgãos alvo conhecidos em ratos adultos. No estudo de toxicologia juvenil, foram observados efeitos sobre o crescimento, atraso na abertura vaginal e separação prepucial em aproximadamente 0,3 a 2 vezes da exposição pediátrica média com a

dose máxima recomendada de 340 mg/m². Além disso, observou-se mortalidade em animais jovens (próximo da fase de desmame) em aproximadamente 2 vezes da exposição pediátrica média com a dose máxima recomendada de 340 mg/m².

Num estudo de carcinogenicidade efetuado no rato, com a duração de 2 anos, após administração de doses de 15, 30 e 60 mg/kg de imatinib por dia, observou-se uma redução estatisticamente significativa da longevidade dos ratos machos, tratados com doses de 60 mg/kg por dia, e da longevidade das fêmeas tratadas com doses \geq 30 mg/kg por dia. O exame histopatológico da descendência revelou cardiomiopatia (ambos os sexos), nefropatia crônica progressiva (fêmeas) e papiloma da glândula prepucial como as principais causas de morte ou motivos para sacrifício dos animais. Os órgãos-alvo em relação às alterações neoplásicas foram os rins, bexiga urinária, uretra, glândulas prepucial e clitoral, intestino delgado, glândula paratiroide, glândula adrenal e estômago não glandular.

Os papilomas/carcinomas da glândula prepucial e clitoral foram observados em doses iguais ou superiores a 30 mg/kg por dia, representando aproximadamente 0,5 ou 0,3 vezes a exposição humana diária (com base na AUC) com doses de 400 mg por dia ou 800 mg por dia, respetivamente, e 0,4 vezes a exposição diária em crianças (com base na AUC) a 340 mg/m² por dia. A dose sem efeitos observados (NOEL) foi de 15 mg/kg por dia. O adenoma/carcinoma renal, o papiloma da bexiga urinária e da uretra, os adenocarcinomas do intestino delgado, os adenomas das glândulas da paratiroide, os tumores medulares malignos e benignos das glândulas adrenais e os papilomas/carcinomas do estômago não glandular foram observados após administração de doses de 60 mg/kg por dia, representando, aproximadamente, 1,7 a 1 vezes a exposição diária no ser humano (com base na AUC) para doses de 400 mg por dia ou 800 mg por dia, respetivamente, e 1,2 vezes a exposição diária em crianças (com base na AUC) para doses de 340 mg/m² por dia. A dose sem efeitos observados (NOEL) foi de 30 mg/kg por dia.

Permanece por clarificar o mecanismo e relevância para o ser humano destes resultados obtidos no estudo de carcinogenicidade no rato.

Foram observadas lesões não neoplásicas não identificadas nos estudos pré-clínicos iniciais, nomeadamente ao nível do sistema cardiovascular, pâncreas, órgãos endócrinos, e dentes. As alterações mais relevantes incluíram hipertrofia e dilatação cardíacas, conduzindo a sinais de insuficiência cardíaca em alguns animais.

A substância ativa imatinib revela um risco ambiental para organismos presentes nos sedimentos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Estearato de magnésio
Hipromelose
Macrogol 8000
Talco
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após abertura do frasco, os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após primeira abertura do frasco, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 30 comprimidos em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças ou embalagens contendo 10, 30 ou 120 comprimidos em blisters de Alu/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-89 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5685334 no INFARMED I.P. (30 comprimidos, blister)
Registo nº 5685326 no INFARMED I.P. (30 comprimidos, frasco)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30.06.2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

