

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

### Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T1” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată pentru ruperea comprimatului.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Accord este indicat pentru tratamentul

- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- pacienților adulți, adolescenți și copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.
- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-R $\alpha$ .
- pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

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

La pacienții adulți și copii și adolescenți, eficacitatea imatinib se bazează pe ratele totale de răspuns hematologice și citogenetice și supraviețuirea fără progresia bolii în LGC, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei FCDP-R, experiența utilizării imatinib este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic specializat în tratamentul pacienților cu afecțiuni maligne hematologice și sarcoame maligne, după cum este adecvat.

#### Doza în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LGC în fază cronică. Faza cronică a LGC este definită prin îndeplinirea tuturor criteriilor următoare: blaști < 15% în sânge și în măduva hematopoietică, bazofile în sânge periferic < 20%, plachete > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezența unuia dintre următoarele criterii: blaști ≥ 15%, dar < 30% în sânge sau în măduva hematopoietică, blaști plus promielocite ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică (având < 30% blaști), bazofile în sânge periferic ≥ 20%, plachete < 100 x 10<sup>9</sup>/l, fără legătură cu tratamentul.

Doza recomandată de Imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaști ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

Durata tratamentului: în studiile clinice, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

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

#### Doza în LGC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m<sup>2</sup>). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m<sup>2</sup> la copii și adolescenți cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineața și una seara. În prezent, recomandarea privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

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

#### Doza în LLA Ph+ la pacienții adulți

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

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

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

#### Doza în LLA Ph+ la copii și adolescenți

Doza pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza zilnică de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  este recomandată pentru copii și adolescenți cu LLA Ph+ (fără a se depăși doza totală de 600 mg).

#### Doza în MDS/MPD

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

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

#### Doza în SHE/LEC

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

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

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

#### Doza în PDFS

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 800 mg pe zi pentru pacienții adulți cu PDFS.

#### Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

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

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3$  x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5$  x LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5$  x LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5$  x LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat la o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 la 300 mg sau de la 600 la 400 mg sau de la 800 la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la  $340$  la  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$  și zi.

##### *Reacții adverse hematologice*

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

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ . 2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).
Faza cronică a LGC, MDS/MPD (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de	NAN $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ . 2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia

400 mg)		<p>cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).</p> <p>3. Dacă NAN revine la <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul plachetelor <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de 300 mg.</p>
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de $340 \text{ mg/m}^2$ )	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau plachete $< 50 \times 10^9/l$	<p>1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).</p> <p>3. Dacă NAN revine la <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul plachetelor <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</p>
Faza accelerată a LGC și criza blastică și LLA Ph+ (doza inițială $600 \text{ mg}$ )	<sup>a</sup> NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/l$	<p>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</p> <p>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Accord la <math>400 \text{ mg}</math>.</p> <p>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la <math>300 \text{ mg}</math>.</p> <p>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imatinib Accord până când NAN <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, apoi tratamentul se reia cu doza de <math>300 \text{ mg}</math>.</p>
Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială $340 \text{ mg/m}^2$ )	<sup>a</sup> NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/l$	<p>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</p> <p>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Accord la <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</p> <p>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</p> <p>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imatinib Accord până când NAN <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, apoi tratamentul se reia cu doza de <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</p>

PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza de 600 mg.</li> <li>3. Dacă NAN revine la &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau numărul plachetelor &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de 400 mg.</li> </ol>
<p>NAN = număr absolut de neutrofile  <sup>a</sup> apare după cel puțin 1 lună de tratament</p>		

### Grupe speciale de pacienți

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

Clasificarea disfuncției hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție  
 AST = aspartataminotransferază

*Insuficiență renală:* Pacienților cu disfuncție renală sau care efectuează ședințe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi ca doză inițială. Cu toate acestea, se recomandă precauție la acești pacienți. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi mărită în lipsa eficacității (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

*Utilizarea la copii și adolescenți;* Nu există experiență privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani și la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată privind utilizarea la copii cu MDS/MPD, PDFS și SHE/LEC.

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

### Mod de administrare

Doza prescrisă trebuie administrată pe cale orală, cu alimente și un pahar mare de apă, pentru a reduce la minimum riscul de iritare gastrointestinal. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, iar doza zilnică de 800 mg trebuie administrată sub forma unui comprimat de 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții incapabili să înghită comprimatele filmate, comprimatele pot fi dizolvate într-un pahar de apă mineral sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie pus într-un volum corespunzător de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg și 200 ml pentru un comprimat de 400 mg), apoi se amestecă cu lingura. Suspensia trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului sau comprimatelor.

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când se administrează imatinib concomitent cu inhibitori de protează, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 având o fereastră terapeutică restrânsă (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, quinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de imatinib și medicamente inductoare ale CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea sistemică la imatinib, crescând potențial riscul eșecului terapeutic. De aceea, utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

#### Hipotiroidism

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

#### Hepatotoxicitate

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

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

#### Retenție hidrică

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

#### Pacienți cu boli cardiace

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

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

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

#### Hemoragii gastro-intestinale

În cadrul studiului la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori predispozanți (de exemplu: mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare sunt parte din natura și evoluția clinică a GIST, trebuie aplicate tuturor pacienților practici și proceduri standard pentru monitorizarea și controlul hemoragiei.

Suplimentar, în experiența de după punerea pe piață, a fost raportată ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE), o cauză rară a hemoragiei gastrointestinale, la pacienții cu LGC, LLA și alte boli (vezi pct. 4.8). Dacă este necesar, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a administrării imatinib.

#### Sindromul lizei tumorale

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

#### Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Imatinib Accord, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Imatinib Accord trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

#### Analize de laborator

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

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

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

Tratamentul pe termen lung cu imatinib poate fi asociat cu o afectare semnificativă clinic a funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, acordându-se o atenție deosebită acelor pacienți care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, managementul și tratamentul corect trebuie prescrise în conformitate cu ghidurile standard de tratament.

#### Copii și adolescenți

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

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

#### Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de imatinib:

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu: inhibitori de protează cum sunt indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungice azolice, inclusiv ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; anumite macrolide cum sunt eritromicină, claritromicină și telitromicină) pot scădea metabolizarea și crește concentrațiile plasmatice de imatinib. La subiecții sănătoși s-a produs o creștere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib ( $C_{max}$  și ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv cu 40%) atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudență atunci când imatinib se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

#### Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de imatinib:

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

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

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

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariție a sângerării asociate cu utilizarea imatinib (de

exemplu, hemoragie), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în locul derivatelor cumarinice cum este warfarina.

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

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

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

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

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

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

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

##### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea imatinib la femeile gravide. După punerea pe piață au existat raportări privind apariția avortului spontan și a anomalilor congenitale la nou născut de la femeile tratate cu imatinib. Cu toate acestea, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru făt este necunoscut. Imatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă se administrează în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

##### Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinib în lapte. Studiile la două femei care alăptau au arătat că atât imatinib, cât și metabolitul său activ se pot distribui în lapte. Raportul lapte/concentrație plasmatică studiat la o singură pacientă a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuție a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația sumată a imatinib și a metabolitului și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (~10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile care utilizează imatinib nu trebuie să alăpteze.

##### Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la șobolani masculi și femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administrează Imatinib Accord privind

efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Accord trebuie să discute cu medicul lor.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu doze mari de chimioterapice la pacienții LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, sub forma creșterii valorilor serice ale transaminazelor și hiperbilirubinemie. Avându-se în vedere baza limitată de date privind siguranța, reacțiile adverse raportate până în prezent la copii și adolescenți sunt conforme cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu LLA Ph+. Baza de date provenind de la copiii și adolescenții cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuși nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța.

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

##### **Lista tabelară a reacțiilor adverse**

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

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

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1 Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse**

<b>Infecții și infestări</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie <sup>1</sup> , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare:</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Reactivare a hepatitei B*
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
<i>Rare:</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Șoc anafilactic
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente:</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare:</i>	Anemie hemolitică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
<i>Frecvente:</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
<i>Rare:</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
<b>Tulburări psihice</b>	
<i>Frecvente:</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare:</i>	Stare de confuzie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Cefalee <sup>2</sup>
<i>Frecvente:</i>	Amețeală, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindrom Wittmaack-Ekbom, tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare:</i>	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Edem cerebral*
<b>Tulburări oculare</b>	
<i>Frecvente:</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular

<i>Rare:</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie vitreană*
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij, tinitus, surditate
<b>Tulburări cardiace</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă <sup>3</sup> , edem pulmonar
<i>Rare:</i>	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Pericardită*, tamponadă cardiacă*
<b>Tulburări vasculare<sup>4</sup></b>	
<i>Frecvente:</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tromboză/embolism*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
<i>Frecvente:</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Revărsat pleural <sup>5</sup> , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare:</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență respiratorie acută <sup>10</sup> *, boală pulmonară interstițială*
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Greută, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale <sup>6</sup>
<i>Frecvente:</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală <sup>7</sup> , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare:</i>	Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
<i>Frecvente:</i>	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare:</i>	Insuficiență hepatică <sup>8</sup> , necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente:</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
<i>Rare:</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vascularită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindrom eritrodizestezi palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	

<i>Foarte frecvente:</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie, artralgie, dureri osoase <sup>9</sup>
<i>Frecvente:</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Rigiditate articulară și musculară
<i>Rare:</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Necroză avasculară/necroză la nivelul șoldului*, întârziere a creșterii la copii*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență renală cronică
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărirea sânilor, edem scrotal
<i>Rare:</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente:</i>	Slăbiciune, febră cu valori mari, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
<b>Investigații diagnostice</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente:</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
<i>Rare:</i>	Creștere a amilazemiei

\* Aceste tipuri de infecții au fost raportate, în principal, din experiența de după punerea pe piață a imatinib. Aceasta include raportări spontane și reacții adverse grave raportate în studiile clinice aflate în derulare, programele extinse de acces, studiile clinice de farmacologie și studiile exploratorii privind indicații neautorizate. Deoarece aceste reacții adverse provin din raportări de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvența acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la imatinib.

- 1 Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.
- 2 Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.
- 3 Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC transformată comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 4 Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC).
- 5 Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC) comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 6+7 Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.
- 8 Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.
- 9 Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.10 Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente

#### Valori anormale ale analizelor de laborator

##### *Parametrii hematologici*

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

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

#### *Parametrii biochimici*

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

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

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

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

### *Adulți*

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

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă marcat Bcr-Abl tirozinkinaza la nivel celular *in vitro* și *in vivo*. Compusul inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice tinere de la pacienți suferind de LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creștere plachetar (FCDP), FCDP-R și inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP și FCS. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecință a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza MDS/MPD, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară condusă de activitatea neregulată a FCDP-R și Abl kinazei.

#### Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinib are la bază frecvențele totale de răspuns hematologic și citogenetic și supraviețuirea fără progresia bolii. Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor determinate de boală sau creșterea perioadei de supraviețuire.

Au fost efectuate trei studii ample, internaționale, deschise, necontrolate, de fază II, la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) LGC în fază avansată, criză blastică sau fază accelerată, la pacienți cu alte leucemii Ph+ sau cu LGC în fază cronică, dar care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon-alfa (IFN). Un studiu amplu, deschis, multicentric, internațional, randomizat, de fază III a fost efectuat la pacienți diagnosticați recent cu LGC Ph+. În plus, au fost tratați copii în două studii de fază I și un studiu de fază II.

În toate studiile clinice, 38-40% dintre pacienți au avut vârstă  $\geq 60$  ani și 10-12% au avut vârstă  $\geq 70$  ani.

*Faza cronică, pacienți diagnosticați recent:* Acest studiu de fază III, realizat la pacienți adulți, a comparat tratamentul cu Imatinib în monoterapie cu asocierea de interferon-alfa (IFN) și citarabină (C-Ara). Pacienților care nu au răspuns la tratament (absența răspunsului hematologic complet (RHC) la 6 luni, creșterea NL, absența unui răspuns citogenetic major (RCM) la 24 luni), cei care au prezentat pierderea răspunsului (pierderea RHC sau RCM) sau intoleranță severă la tratament li s-a permis să treacă la brațul de tratament alternativ. În brațul tratat cu Imatinib, pacienților li s-au administrat 400 mg zilnic. În brațul tratat cu IFN, pacienților li s-a administrat o doză țintă de IFN de 5 MUI/m<sup>2</sup> și zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> și zi timp de 10 zile pe lună.

Au fost randomizați un total de 1106 pacienți, 553 în fiecare braț. Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe ale studiului. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval 18-70 ani), cu 21,9% din pacienți cu vârsta  $\geq 60$  ani. Au fost înrolați 59% bărbați și 41% femei; 89,9% caucazieni și 4,7% pacienți de culoare. După șapte ani de la recrutarea ultimului pacient, durata mediană a tratamentului de primă linie a fost de 82 și 8 luni în brațul tratat cu Imatinib, respectiv în brațul tratat cu IFN. Durata mediană a tratamentului secundar cu Imatinib a fost de 64 luni. În total, la pacienții cărora li s-a administrat Imatinib ca tratament de primă linie, doza medie zilnică administrată a fost de  $406 \pm 76$  mg. Criteriul principal final de eficacitate al studiului este supraviețuirea fără progresia bolii. Progresia a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: progresia la faza accelerată sau criză blastică, deces, pierderea RHC sau RCM sau, la pacienții care nu au obținut un RHC, o creștere a NL în ciuda controlului terapeutic adecvat. Răspunsul citogenetic major, răspunsul hematologic, răspunsul molecular (evaluarea bolii reziduale minime), intervalul de timp până la faza accelerată sau criza blastică și supraviețuirea sunt principalele criterii finale secundare. Datele de răspuns sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2 Răspunsul în studiul asupra LGC diagnosticată recent (date colectate în 84 luni)**

<b>(Cele mai bune rate de răspuns)</b>	<b>Imatinib n=553</b>	<b>IFN+C-Ara n=553</b>
<b>Răspuns hematologic</b>		
Rata RHC n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[ÎI 95% ]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
<b>Răspuns citogenetic</b>		
Răspuns major n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[ÎI 95%]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
RC complet n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
RC parțial n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Răspuns molecular**</b>		
Răspuns major după 12 luni (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Răspuns major după 24 luni (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Răspuns major după 84 luni (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

\*  $p < 0,001$ , testul exact Fischer

\*\* procentele răspunsurilor moleculare se bazează pe probele disponibile

**Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după  $\geq 4$  săptămâni):**

Număr de leucocite  $< 10 \times 10^9/l$ , număr de plachete  $< 450 \times 10^9/l$ , număr de mielocite+metamielocite  $< 5\%$  în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile  $< 20\%$ , fără afectare extramedulară.

**Criterii de răspuns citogenetic:** complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1–35%), minor (36–65%) sau minim (66–95%). Un răspuns major (0–35%) combină atât răspunsul complet, cât și răspunsul parțial.

**Criterii de răspuns molecular major:** în sângele periferic, reducerea a  $\geq 3$  logaritmi în numărul transcripțiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a revers-transcriptazei) peste o valoare inițială standardizată.

Ratele de răspuns hematologic complet, răspuns citogenetic major și răspuns citogenetic complet la tratamentul de primă linie au fost estimate cu ajutorul abordării Kaplan-Meier, pentru care lipsa răspunsurilor a fost controlată la data ultimei examinări. Utilizând această abordare, ratele de răspuns cumulative estimate pentru tratamentul de primă linie cu Imatinib s-au îmbunătățit de la 12 luni de tratament la 84 luni de tratament după cum urmează: RHC de la 96,4% la 98,4%, respectiv, RCC de la 69,5% la 87,2%.

Într-o perioadă de urmărire de 7 ani, au existat 93 (16,8%) de cazuri de progresie în brațul tratat cu Imatinib: 37 (6,7%) au implicat progresia la faza accelerată/criza blastică, 31 (5,6%) pierderea RMC, 15 (2,7%) pierderea RHC sau creșterea numărului de leucocite și 10 (1,8%) decese neasociate cu LGC. În mod diferit, au existat 165 (29,8%) de cazuri în brațul tratat cu IFN+C-Ara, din care 130 s-au produs în timpul tratamentului de primă linie cu IFN+C-Ara.

Procentul estimat de pacienți fără progresie la faza accelerată sau criză blastică la 84 luni a fost semnificativ mai mare în brațul tratat cu Imatinib comparativ cu brațul tratat cu IFN (92,5% comparativ cu 85,1%,  $p < 0,001$ ). Rata anuală a progresiei la faza accelerată sau criza blastică a scăzut în timp pe parcursul tratamentului și a fost mai mică de 1% pe an în cel de-al patrulea și cel de-al cincilea an. Procentul estimat al supraviețuirii fără progresia bolii la 84 luni a fost de 81,2% în brațul tratat cu Imatinib și de 60,6% în brațul de control ( $p < 0,001$ ). De asemenea, ratele anuale de progresie de orice tip în cazul Imatinib au scăzut în timp.

În total, 71 (12,8%) și 85 (15,4%) pacienți au decedat în cadrul grupului tratat cu Imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara. După 84 luni, rata supraviețuirii totale estimate este de 86,4% (83, 90), comparativ cu 83,3% (80, 87) în grupul randomizat cu Imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara ( $p = 0,073$ , testul log-rank). Acest criteriu final timp până la eveniment este puternic afectat de rata ridicată de tranziție de la IFN+C-Ara la Imatinib. Efectul tratamentului cu Imatinib asupra supraviețuirii în faza cronică a LGC recent diagnosticate a fost examinat ulterior într-o analiză retrospectivă a datelor referitoare la Imatinib raportate mai sus comparativ cu datele principale dintr-un alt studiu de fază III care a utilizat IFN+C-Ara ( $n = 325$ ) într-o schemă de tratament identică. În cadrul acestei analize retrospective, s-a demonstrat superioritatea Imatinib față de IFN+C-Ara în ceea ce privește supraviețuirea totală ( $p < 0,001$ ); în 42 luni, au decedat 47 (8,5%) pacienți tratați cu Imatinib și 63 (19,4%) pacienți tratați cu IFN+C-Ara.

Gradul răspunsului citogenetic și al răspunsului molecular a avut un efect clar asupra rezultatelor pe termen lung la pacienții tratați cu Imatinib. În timp ce un procent estimat de 96% (93%) din pacienții cu RCC (RCP) după 12 luni nu au prezentat progresie la faza accelerată/criza blastică după 84 luni, doar 81% din pacienții fără RMC după 12 luni nu au prezentat progresie la un stadiu avansat al LGC după 84 luni ( $p < 0,001$  în total,  $p = 0,25$  între RCC și RCP). În cazul pacienților cu o reducere a transcripțiilor Bcr-Abl de minim logaritm 3 după 12 luni, probabilitatea de a nu prezenta în continuare progresie la faza accelerată/criza blastică a fost de 99% după 84 luni. Rezultate similare au fost constatate pe baza unei analize a punctelor de reper de 18 luni.

În acest studiu a fost permisă creșterea dozelor de la 400 mg pe zi la 600 mg pe zi și apoi de la 600 mg pe zi la 800 mg pe zi. După 42 luni de urmărire, 11 pacienți au prezentat o pierdere confirmată (în

interval de 4 săptămâni) a răspunsului lor citogenetic. Din acești 11 pacienți, la 4 pacienți s-a crescut doza până la 800 mg pe zi, dintre care 2 au reobținut un răspuns citogenetic (1 parțial și 1 complet, cel din urmă obținând, de asemenea, și un răspuns molecular), în timp ce din cei 7 pacienți cărora nu li s-a crescut doza, numai unul a reobținut un răspuns citogenetic complet. Procentul unor reacții adverse a fost mai mare la cei 40 pacienți cărora doza le-a fost crescută la 800 mg pe zi, comparativ cu populația de pacienți dinaintea creșterii dozei (n=551). Cele mai frecvente reacții adverse au inclus hemoragii gastrointestinale, conjunctivită și creșterea transaminazelor sau bilirubinei. Alte reacții adverse au fost raportate cu frecvență mai mică sau cu aceeași frecvență.

*Faza cronică, eșec la interferon:* 532 pacienți adulți au fost tratați cu o doză inițială de 400 mg. Pacienții au fost distribuiți în trei categorii principale: eșec hematologic (29%), eșec citogenetic (35%) sau intoleranță la interferon (36%). Pacienților li s-a administrat anterior un tratament cu IFN în doze  $\geq 25 \times 10^6$  UI pe săptămână, într-un interval median de 14 luni și au fost toți în faza cronică tardivă, cu un timp median de la diagnosticare de 32 luni. Variabila principală a eficacității studiului a fost procentul de răspuns citogenetic major (răspuns complet plus parțial, 0 până la 35% Ph+ metafaze în măduva osoasă).

În acest studiu 65% din pacienți au realizat un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 53% (confirmat 43%) dintre pacienți (tabelul 3). Un răspuns hematologic complet a fost realizat la 95% dintre pacienți.

*Faza accelerată:* au fost incluși 235 pacienți adulți în fază accelerată. Primii 77 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 158 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală a eficacității a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie (adică dispariția blaștilor din măduva hematopoietică și din sânge, dar fără revenirea deplină la normal la nivelul sângelui periferic, ca în cazul răspunsurilor complete), sau de revenire la faza cronică a LGC. Un răspuns hematologic confirmat a fost obținut la 71,5% dintre pacienți (tabelul 4). Este, de asemenea, important că 27,7% dintre pacienți au obținut un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 20,4% (confirmat 16%) dintre pacienți. La pacienții tratați cu 600 mg, durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii totale a fost de 22,9, respectiv de 42,5 luni.

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

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC, utilizând aceleași criterii ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii pentru pacienții netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

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

	Studiul 0110 date după 37 luni Faza cronică, eșec la IFN (n=532)	Studiul 0109 date după 40,5 luni Faza accelerată (n=235)	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică granulocitară (n=260)
	% de pacienți (Î <sub>95%</sub> )		
Răspuns hematologic <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Răspuns hematologic complet <b>(RHC)</b>	95%	42%	8%
Absența semnelor de leucemie (ASL)	Nu este cazul	12%	5%
Revenire la faza cronică (RFC)	Nu este cazul	17%	18%
Răspuns citogenetic major <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Complet (Confirmat <sup>3</sup> ) [Î <sub>95%</sub> ]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Parțial	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup>Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):</b>  RHC: Studiul 0110 [număr de leucocite &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, număr de plachete &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, număr de mielocite+metamielocite &lt; 5% în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile &lt; 20%, fără afectare extramedulară] și în studiile 0102 și 0109 [NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, număr de plachete ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, fără blaști în sânge, blaști în MH &lt; 5% și fără boli extramedulare]  ASL Aceleași criterii ca pentru RH, dar NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și număr de plachete ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (numai pentru studiile 0102 și 0109)  RFC &lt; 15% blaști în MH și SP, &lt; 30% blaști+promielocite în MH și SP, &lt; 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului (numai pentru studiile 0102 și 0109).  MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic</p> <p><b><sup>2</sup>Criterii de răspuns citogenetic:</b>  Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1–35%).</p> <p><b><sup>3</sup> Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.</b></p>			

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

Un total de 51 pacienți copii și adolescenți cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu imatinib 340 mg/m<sup>2</sup> și zi, fără întreruperi în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii și adolescenți nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de

răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

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

#### Studii clinice în LLA Ph+

*LLA Ph+ nou diagnosticată:* Într-un studiu controlat (ADE10) care a comparat administrarea de imatinib, cu inducția chimioterapică la 55 pacienți nou diagnosticați cu vârsta de 55 ani sau peste, imatinibul utilizat ca singur medicament a indus o rată semnificativ mai mare de răspuns hematologic complet, comparativ cu chimioterapia (96,3% comparativ cu 50%;  $p=0,0001$ ). Când s-a administrat tratament de salvare cu imatinib la pacienții care nu au răspuns sau au răspuns puțin la chimioterapie, 9 pacienți (81,8%) din 11 au obținut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripțiilor bcr-abl la pacienții tratați cu imatinib, comparativ cu brațul cu chimioterapie, după 2 săptămâni de tratament ( $p=0,02$ ). Tuturor pacienților li s-a administrat imatinib și chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 4) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe la 8 săptămâni. După cum era de așteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata remisiunii, supraviețuirea fără boală sau supraviețuirea totală, deși pacienții cu răspuns molecular complet și care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii ( $p=0,01$ ), cât și pentru supraviețuirea fără boală ( $p=0,02$ ).

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

**Tabelul 4** Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

<b>Studiul ADE10</b>	
Prefază	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisiei	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră) ziua 1; C-Ara 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-5
<b>Studiul AAU02</b>	
Tratament de inducție (LLA Ph+ de novo)	Daunorubicină 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-28;

	MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i> )	C-Ara 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 ore i.v.(3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
<b>Studiul ADE04</b>	
Prefază	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; Daunorubicină 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; Vindesină 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1; Etopozidă 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră) zilele 4-5; C-Ara 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
<b>Studiul AJP01</b>	
Tratament de inducție	CF 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore), ziua 1; Daunorubicină 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-3; Vincristină 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> și zi oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ziua 1; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5
<b>Studiul AUS01</b>	
Tratament de inducție-consolidare	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; Doxorubicină 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)
Întreținere	VCR 2 mg i.v. lunar, timp de 13 luni; Prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni
Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.	
C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurină VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos	

*Pacienți copii și adolescenți:* în studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și tineri adulți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m<sup>2</sup> și zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinib a fost

administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

**Tabelul 5 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301**

Bloc consolidare 1 (3 săptămâni)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1-5 Ifosfamidă (1,8 g/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doză q3h, x 8 doze/zi, IV): zilele 1-5 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 6-15 sau până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă IT Metotrexat (în funcție de vârstă): NUMAI ziua 1 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 8, 15
Bloc consolidare 2 (3 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doze)iii: Zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): ziua 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /doză q 12 h x 4, IV): zilele 2 și 3 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 4-13 sau până când ANC > 1500 după valoarea cea mai redusă
Bloc reinducție 1 (3 săptămâni)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m <sup>2</sup> , IM): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doses)iii: Zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 22-26 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m <sup>2</sup> , IM): ziua 44
Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doză q12h x 4 doze, iv): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m <sup>2</sup> , IM): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 2 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV au PO q6h x 6 doses)iii:

	<p>zilele 2, 3, 16 și 17  Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN &gt; 1500 după valoarea cea mai redusă  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): zilele 43, 44  L-ASP (6000 IUnități/m<sup>2</sup>, IM): ziua 44</p>
<p>Întreținere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclurile 1-4</p>	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zi 1  Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doses)iii:  zilele 2 și 3  Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1, 29  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 8-28  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, PO): zilele 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 29-33  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 29-33  MESNA IV zilele 29-33  G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 34-43</p>
<p>Întreținere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclul 5</p>	<p>Iradiere craniană (numai Bloc 5)  12 Gy în 8 fracții pentru toți pacienții care sunt CNS1 și CNS2 la diagnosticare  18 Gy în 10 fracții pentru pacienții care sunt CNS3 la diagnosticare  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 11-56 (Reținere 6-MP în zilele 6-10 de iradiere craniană, începând cu ziua 1 din Ciclul 5. Începere 6-MP în prima zi după finalizarea iradierii craniene.)  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, PO): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
<p>Întreținere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclurile 6-12</p>	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-56  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

G-CSF = factor care stimulează formarea de colonii granulocitare, VP-16 = etopozidă, MTX = metotrexat, IV = intravenos, SC = subcutanat, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabină, CPM = ciclofosfamidă, VCR = vincristină, DEX = dexametazonă, DAUN = daunorubicină, 6-MP = 6-mercaptopurină, *E. coli* L-ASP = L-asparaginază, PEG-ASP = PEG asparaginază, MESNA= 2-mercaptoetan sulfonat de sodiu, iii= sau până când nivelul MTX este < 0,1 μM, q6h = la fiecare 6 ore, Gy= Gray

Studiul AIT07 a fost un studiu multicentric, deschis, randomizat, de fază II/III, care a inclus 128 pacienți (1 până la < 18 ani) tratați cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranță rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranță al imatinib la pacienții cu LLA Ph+.

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

#### Studii clinice în MDS/MPD

Experiența utilizării imatinib în această indicație este foarte limitată și se bazează pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supraviețuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiul B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți diagnosticați cu boli cu potențial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. Acest studiu a inclus 7 pacienți cu MDS/MPD care au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi. Trei pacienți au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parțial (RHP). În momentul analizei inițiale, trei din cei patru pacienți detectați cu recombinări ale genei FCDP-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC și 1 RHP). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 20 și 72 ani.

A fost creat un registru observațional (studiul L2401) pentru a se colecta date pe termen lung privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu neoplazii mieloproliferative cu rearanjarea PDGFR- $\beta$ , tratați cu imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat imatinib în doză zilnică mediană de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată mediană de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date hematologice, citogenetice și de evaluare moleculară la 22, 9, respectiv 17 dintre cei 23 pacienți înrolați. Dacă se presupune că pacienții pentru care nu sunt disponibile date nu au răspuns la tratament, s-au observat RHC la 20/23 (87%) pacienți, RCC la 9/23 (39,1%) pacienți, respectiv MR la 11/23 (47,8%) pacienți. Când rata de răspuns este calculată la pacienții cu minimum o evaluare validă, rata de răspuns pentru RHC, RCC și MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%), respectiv 11/17 (64,7%).

De asemenea, alți 24 pacienți cu MDS/MPD au fost raportați în 13 publicații. 21 pacienți au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi, în timp ce ceilalți 3 pacienți au fost tratați cu doze mai mici. La unsprezece pacienți, au fost detectate recombinări ale genei FCDP-R, 9 din aceștia obținând un RHC și 1 RHP. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 79 ani. Într-o publicație recentă, informații actualizate de la 6 din acești 11 pacienți au arătat că toți acești pacienți au rămas în remisiune citogenetică (interval 32-38 luni). Aceeași publicație a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienți cu MDS/MPD cu recombinări ale genei FCDP-R (5 pacienți din studiul B2225). Acești pacienți au fost tratați cu imatinib un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din acești pacienți, urmărirea depășește acum 4 ani. Unsprezece pacienți au obținut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităților citogenetice și o scădere sau dispariție a transcripțiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost susținute un timp median de 49 luni (interval 19-60), respectiv, 47 luni (interval 16-59). Rata totală a supraviețuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25-234). În general, administrarea imatinib la pacienții fără translocăție genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii și adolescenți cu MDS/MPD. În 4 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m<sup>2</sup> zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

#### Studii clinice în SHE/LEC

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

simptomatologiei și ale anormalităților disfuncționale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, țesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/țesutului conjunctiv/aparatului vascular și tractului gastrointestinal.

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

#### Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu imatinib 800 mg. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați cu imatinib fie cu doza de 400 mg (4 cazuri) sau cu doza de 800 mg (1 caz) pe zi. Pacientului copil sau adolescent i s-au administrat 400 mg/m<sup>2</sup> și zi, doza fiind crescută ulterior la 520 mg/m<sup>2</sup> și zi. 5 pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17:22)[(q22;q13)], sau produsul sau genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica imatinib

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

### Absorbție

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

a medicamentului nemodificat.

Imatinib și metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă (ASC<sub>(0-48ore)</sub>). Diferența de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliți minori.

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 care catalizează metabolizarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (paracetamol, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI<sub>50</sub> 50 μM) și fluconazolul (CI<sub>50</sub> 118 μM) au demonstrat inhibarea metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

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

#### Eliminare

Pe baza eliminării compusului(compușilor) după administrarea unei doze orale de imatinib marcat cu <sup>14</sup>C, aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) și în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în materiile fecale), restul fiind metaboliți.

#### Farmacocinetica în plasmă

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

#### Farmacocinetica populațională

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

#### Farmacocinetica la copii și adolescenți

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

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienții copii și adolescenți cu tulburări hematologice (LGC, LAA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului crește direct proporțional cu suprafața corporală (SC). După corecția efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la imatinib. Analiza a confirmat faptul că expunerea la imatinib a pacienților copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără

a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără a se depăși 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienților adulți cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

#### Insuficiența funcțiilor unor organe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani masculi, tratați timp de 70 zile înaintea împerecherii, greutatea testiculelor și epididimului, precum și procentul de mobilitate al spermatozoizilor au scăzut la doza de 60 mg/kg, aproximativ egală cu doza clinică maximă de 800 mg pe zi, raportată la suprafața corporală. Aceasta nu a fost observată la doze  $\leq 20$  mg/kg. O reducere ușoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine, la doze administrate oral  $\geq 30$  mg/kg. Când femelele de șobolan au fost tratate timp de 14 zile înainte de împerechere și până în ziua a 6-a de

gestație, nu a fost observat nici un efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de șobolan s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă și un număr redus de fete vii. Aceasta nu s-a observat la doze  $\leq 20$  mg/kg.

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

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori mai mari comparativ cu expunerea medie la copii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m<sup>2</sup>. Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțărare) a fost observată o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii medii la copii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 și 60 mg/kg și zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevității masculilor la doze de 60 mg/kg și zi și a femelelor la  $\geq 30$  mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) și papilom glandular prepuțial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificări neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuțială și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroidiene, glandele suprarenale și stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg și zi, reprezentând o expunere de aproximativ 0,5 sau 0,3 ori mai mare decât expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi, respectiv dozei de 800 mg pe zi și de 0,4 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenom/carcinom renal, papilom al vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoame ale intestinului subțire, adenoame ale glandelor paratiroidiene, tumori medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloame/carcinoame stomacale non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând o expunere de aproximativ 1,7 ori mai mare decât expunerea zilnică la om în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 800 mg pe zi și de 1,2 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (NOEL) a fost de 30 mg/kg și zi.

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

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

Substanța activă, imatinib, prezintă un risc pentru mediul înconjurător pentru microorganismele din sedimente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză 6 cps (E464)

Celuloză microcristalină pH 102

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză 6 cps (E464)

Talc (E553b)

Polietilenglicol

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Blistere din PVC/PVdC/aluminiu

24 de luni.

#### Blistere din aluminiu/aluminiu

2 ani

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

#### Blistere din PVC/PVdC/aluminiu

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

#### Blistere din aluminiu/aluminiu

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC/aluminiu sau aluminiu/aluminiu.

Cutii a câte 20, 60, 120 sau 180 de comprimate filmate.

Suplimentar, Imatinib Accord 100 mg comprimate sunt disponibile în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 sau 180x1 comprimate filmate.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

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

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

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

01-07-2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

### Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T2” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată pentru ruperea comprimatului.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Accord este indicat pentru tratamentul

- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- pacienților adulți, adolescenți și copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.
- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-R $\alpha$ .
- pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

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

La pacienții adulți și copii și adolescenți, eficacitatea imatinib se bazează pe ratele totale de răspuns hematologice și citogenetice și supraviețuirea fără progresia bolii în LGC, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei FCDP-R, experiența utilizării imatinib este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic specializat în tratamentul pacienților cu afecțiuni maligne hematologice și sarcoame maligne, după cum este adecvat.

#### Doza în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu LGC în fază cronică. Faza cronică a LGC este definită prin îndeplinirea tuturor criteriilor următoare: blaști < 15% în sânge și în măduva hematopoietică, bazofile în sânge periferic < 20%, plachete > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezența unuia dintre următoarele criterii: blaști ≥ 15%, dar < 30% în sânge sau în măduva hematopoietică, blaști plus promielocite ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică (având < 30% blaști), bazofile în sânge periferic ≥ 20%, plachete < 100 x 10<sup>9</sup>/l, fără legătură cu tratamentul.

Doza recomandată de Imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaști ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

Durata tratamentului: în studiile clinice, tratamentul cu imatinib a fost continuat până la progresia bolii. Efectul întreruperii tratamentului după obținerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

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

#### Doza în LGC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m<sup>2</sup>). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m<sup>2</sup> la copii și adolescenți cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineața și una seara. În prezent, recomandarea privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

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

#### Doza în LLA Ph+ la pacienții adulți

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

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

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

#### Doza în LLA Ph+ la copii și adolescenți

Doza pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza zilnică de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  este recomandată pentru copii și adolescenți cu LAA Ph+ (fără a se depăși doza totală de 600 mg).

#### Doza în MDS/MPD

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

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

#### Doza în SHE/LEC

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

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

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

#### Doza în PDFS

Doza recomandată de Imatinib Accord este de 800 mg pe zi pentru pacienții adulți cu PDFS.

#### Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

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

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3 \times$  limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5 \times$  LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5 \times$  LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5 \times$  LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat la o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 la 300 mg sau de la 600 la 400 mg sau de la 800 la 600 mg, iar la copii și adolescenți de la  $340$  la  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$  și zi.

##### *Reacții adverse hematologice*

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

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ . 2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).
Faza cronică a LGC, MDS/MPD (doza inițială 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul plachetelor	1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .

SHE/LEC (la doza de 400 mg)	$< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).</li> <li>3. Dacă NAN revine la <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul plachetelor <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de 300 mg.</li> </ol>
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m <sup>2</sup> )	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau plachete $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).</li> <li>3. Dacă NAN revine la <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul plachetelor <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Faza accelerată a LGC și criza blastică și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	<sup>a</sup> NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</li> <li>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Accord la 400 mg.</li> <li>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg.</li> <li>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imatinib Accord până când NAN <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.</li> </ol>
Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).</li> <li>2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Imatinib Accord la 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Imatinib Accord până când NAN <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> și numărul plachetelor <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>

PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrarea Imatinib Accord se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Tratamentul cu Imatinib Accord se reia cu doza de 600 mg.</li> <li>3. Dacă NAN revine la &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau numărul plachetelor &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Imatinib Accord cu doza redusă de 400 mg.</li> </ol>
NAN = număr absolut de neutrofile <sup>a</sup> apare după cel puțin 1 lună de tratament		

### Grupe speciale de pacienți

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

Clasificarea disfuncției hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție

AST = aspartataminotransferază

*Insuficiență renală:* Pacienților cu disfuncție renală sau care efectuează ședințe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi ca doză inițială. Cu toate acestea, se recomandă precauție la acești pacienți. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi mărită în lipsa eficacității (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

*Utilizarea la copii și adolescenți;* Nu există experiență privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani și la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată privind utilizarea la copii cu MDS/MPD, PDFS și SHE/LEC.

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

### Mod de administrare

Doza prescrisă trebuie administrată pe cale orală, cu alimente și un pahar mare de apă, pentru a reduce la minimum riscul de iritare gastrointestinal. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, iar doza zilnică de 800 mg trebuie administrată sub forma unui comprimat de 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru pacienții incapabili să înghită comprimatele filmate, comprimatele pot fi dizolvate într-un pahar de apă mineral sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie pus într-un volum corespunzător de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg și 200 ml pentru un comprimat de 400 mg), apoi se amestecă cu lingura. Suspensia trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului sau comprimatelor.

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când se administrează imatinib concomitent cu inhibitori de protează, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 având o fereastră terapeutică restrânsă (de exemplu, ciclosporină, pimoziidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, quinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de imatinib și medicamente inductoare ale CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea sistemică la imatinib, crescând potențial riscul eșecului terapeutic. De aceea, utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

#### Hipotiroidism

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

#### Hepatotoxicitate

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

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

#### Retenție hidrică

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

#### Pacienți cu boli cardiace

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

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

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

#### Hemoragii gastro-intestinale

În cadrul studiului la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori predispozanți (de exemplu: mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare sunt parte din natura și evoluția clinică a GIST, trebuie aplicate tuturor pacienților practici și proceduri standard pentru monitorizarea și controlul hemoragiei.

Suplimentar, în experiența de după punerea pe piață, a fost raportată ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE), o cauză rară a hemoragiei gastrointestinale, la pacienții cu LGC, LLA și alte boli (vezi pct. 4.8). Dacă este necesar, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a administrării imatinib.

#### Sindromul lizei tumorale

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

#### Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Imatinib Accord, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Imatinib Accord trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

#### Analize de laborator

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

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

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

Tratamentul pe termen lung cu imatinib poate fi asociat cu o afectare semnificativă clinic a funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, acordându-se o atenție deosebită acelor pacienți care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, managementul și tratamentul corect trebuie prescrise în conformitate cu ghidurile standard de tratament.

#### Copii și adolescenți

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

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

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

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu: inhibitori de protează cum sunt indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungice azolice, inclusiv ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; anumite macrolide cum sunt eritromicină, claritromicină și telitromicină) pot scădea metabolizarea și crește concentrațiile plasmatiche de imatinib. La subiecții sănătoși s-a produs o creștere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib ( $C_{max}$  și ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv cu 40%) atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudență atunci când imatinib se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

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

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

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

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

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariție a sângerării asociate cu utilizarea imatinib (de

exemplu, hemoragie), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în locul derivatelor cumarinice cum este warfarina.

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

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

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

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

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

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

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

##### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea imatinib la femeile gravide. După punerea pe piață au existat raportări privind apariția avortului spontan și a anomaliiilor congenitale la nou născut de la femeile tratate cu imatinib. Cu toate acestea, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru făt nu este cunoscut. Imatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă se administrează în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

##### Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinib în lapte. Studiile la două femei care alăptau au arătat că atât imatinib, cât și metabolitul său activ se pot distribui în lapte. Raportul lapte/concentrație plasmatică studiat la o singură pacientă a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuție a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația sumată a imatinib și a metabolitului și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (~10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile care utilizează imatinib nu trebuie să alăpteze.

##### Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la șobolani masculi și femele nu a fost afectată (vezi

pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administrează Imatinib Accord privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Accord trebuie să discute cu medicul lor.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu doze mari de chimioterapice la pacienții LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, sub forma creșterii valorilor serice ale transaminazelor și hiperbilirubinemie. Avându-se în vedere baza limitată de date privind siguranța, reacțiile adverse raportate până în prezent la copii și adolescenți sunt conforme cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu LLA Ph+. Baza de date provenind de la copiii și adolescenții cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuși nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța.

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

##### **Lista tabelară a reacțiilor adverse**

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe

aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1 Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse**

<b>Infecții și infestări</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie <sup>1</sup> , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare:</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Reactivare a hepatitei B*
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
<i>Rare:</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Șoc anafilactic*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente:</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare:</i>	Anemie hemolitică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
<i>Frecvente:</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
<i>Rare:</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
<b>Tulburări psihice</b>	
<i>Frecvente:</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare:</i>	Stare de confuzie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Cefalee <sup>2</sup>
<i>Frecvente:</i>	Amețeală, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindrom Wittmaack-Ekbom, tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare:</i>	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Edem cerebral*
<b>Tulburări oculare</b>	
<i>Frecvente:</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular

<i>Rare:</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Hemoragie vitreană*
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij, tinitus, surditate
<b>Tulburări cardiace</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă <sup>3</sup> , edem pulmonar
<i>Rare:</i>	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Pericardită*, tamponadă cardiacă*
<b>Tulburări vasculare<sup>4</sup></b>	
<i>Frecvente:</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Tromboză/embolism*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
<i>Frecvente:</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Revărsat pleural <sup>5</sup> , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare:</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență respiratorie acută <sup>10</sup> *, boală pulmonară interstițială*
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Greutăți, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale <sup>6</sup>
<i>Frecvente:</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală <sup>7</sup> , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare:</i>	Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)*
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
<i>Frecvente:</i>	Creștere a serice ale valorilor enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare:</i>	Insuficiență hepatică <sup>8</sup> , necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente:</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
<i>Rare:</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vascularită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindrom eritrodizestezi palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	

<i>Foarte frecvente:</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie, artralgie, dureri osoase <sup>9</sup>
<i>Frecvente:</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Rigiditate articulară și musculară
<i>Rare:</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Necroză avasculară/necroză la nivelul șoldului*, întârziere a creșterii la copii*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal
<i>Rare:</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente:</i>	Slăbiciune, febră cu valori mari, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
<b>Investigații diagnostice</b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente:</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
<i>Rare:</i>	Creștere a amilazemiei

\* Aceste tipuri de infecții au fost raportate, în principal, din experiența de după punerea pe piață a imatinib. Aceasta include raportări spontane și reacții adverse grave raportate în studiile clinice aflate în derulare, programele extinse de acces, studiile clinice de farmacologie și studiile exploratorii privind indicații neautorizate. Deoarece aceste reacții adverse provin din raportări de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvența acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la imatinib.

- 1 Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.
- 2 Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.
- 3 Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienți cu LGC transformată comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 4 Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC).
- 5 Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC) comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 6+7 Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.
- 8 Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.
- 9 Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.
- 10 Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente.

#### Valori anormale ale analizelor de laborator

##### *Parametrii hematologici*

Citopeniile în LGC, în special neutropenia și trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o

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

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

#### *Parametrii biochimici*

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

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

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

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

### *Adulți*

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

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă marcat Bcr-Abl tirozinkinaza la nivel celular *in vitro* și *in vivo*. Compusul inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice tinere de la pacienți suferind de LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creștere plachetar (FCDP), FCDP-R și inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP și FCS. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecință a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza MDS/MPD, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară condusă de activitatea neregulată a FCDP-R și Abl kinazei.

#### Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinib are la bază frecvențele totale de răspuns hematologic și citogenetic și supraviețuirea fără progresia bolii. Cu excepția LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor determinate de boală sau creșterea perioadei de supraviețuire.

Au fost efectuate trei studii ample, internaționale, deschise, necontrolate, de fază II, la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) LGC în fază avansată, criză blastică sau fază accelerată, la pacienți cu alte leucemii Ph+ sau cu LGC în fază cronică, dar care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon-alfa (IFN). Un studiu amplu, deschis, multicentric, internațional, randomizat, de fază III a fost efectuat la pacienți diagnosticați recent cu LGC Ph+.. În plus, au fost tratați copii în două studii de fază I și un studiu de fază II.

În toate studiile clinice, 38-40% dintre pacienți au avut vârstă  $\geq 60$  ani și 10-12% au avut vârstă  $\geq 70$  ani.

*Faza cronică, pacienți diagnosticați recent:* Acest studiu de fază III, realizat la pacienți adulți, a comparat tratamentul cu Imatinib în monoterapie cu asocierea de interferon-alfa (IFN) și citarabină (C-Ara). Pacienților care nu au răspuns la tratament (absența răspunsului hematologic complet (RHC) la 6 luni, creșterea NL, absența unui răspuns citogenetic major (RCM) la 24 luni), cei care au prezentat pierderea răspunsului (pierderea RHC sau RCM) sau intoleranță severă la tratament li s-a permis să treacă la brațul de tratament alternativ. În brațul tratat cu Imatinib, pacienților li s-a administrat 400 mg zilnic. În brațul tratat cu IFN, pacienților li s-a administrat o doză țintă de IFN de 5 MUI/m<sup>2</sup> și zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> și zi timp de 10 zile pe lună.

Au fost randomizați un total de 1106 pacienți, 553 în fiecare braț. Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe ale studiului. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval 18-70 ani), cu 21,9% din pacienți cu vârstă  $\geq 60$  ani. Au fost înrolați 59% bărbați și 41% femei; 89,9% caucazieni și 4,7% pacienți de culoare. După șapte ani de la recrutarea ultimului pacient, durata mediană a tratamentului de primă linie a fost de 82 și 8 luni în brațul tratat cu Imatinib, respectiv în brațul tratat cu IFN. Durata mediană a tratamentului secundar cu Imatinib a fost de 64 luni. În total, la pacienții cărora li s-a administrat Imatinib ca tratament de primă linie, doza medie zilnică administrată a fost de  $406 \pm 76$  mg. Criteriul principal final de eficacitate al studiului este supraviețuirea fără progresia bolii. Progresia a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: progresia la faza accelerată sau criză blastică, deces, pierderea RHC sau RCM sau, la pacienții care nu au obținut un RHC, o creștere a NL în ciuda controlului terapeutic adecvat. Răspunsul citogenetic major, răspunsul hematologic, răspunsul molecular (evaluarea bolii reziduale minime), intervalul de timp până la faza accelerată sau criza blastică și supraviețuirea sunt principalele criterii finale secundare. Datele de răspuns sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2 Răspunsul în studiul asupra LGC diagnosticată recent (date colectate în 84 luni)**

<b>(Cele mai bune rate de răspuns)</b>	<b>Imatinib n=553</b>	<b>IFN+C-Ara n=553</b>
<b>Răspuns hematologic</b>		
Rata RHC n (%) [Î 95% ]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Răspuns citogenetic</b>		
Răspuns major n (%) [Î 95%]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
RC complet n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
RC parțial n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Răspuns molecular**</b>		
Răspuns major după 12 luni (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Răspuns major după 24 luni (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Răspuns major după 84 luni (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, testul exact Fischer		
** procentele răspunsurilor moleculare se bazează pe probele disponibile		
<b>Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):</b> Număr de leucocite < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, număr de plachete < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară.		
<b>Criterii de răspuns citogenetic:</b> complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1–35%), minor (36–65%) sau minim (66–95%). Un răspuns major (0–35%) combină atât răspunsul complet, cât și răspunsul parțial.		
<b>Criterii de răspuns molecular major:</b> în sângele periferic, reducerea a ≥ 3 logaritmi în numărul transcripțiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a revers-transcriptazei) peste o valoare inițială standardizată.		

Ratele de răspuns hematologic complet, răspuns citogenetic major și răspuns citogenetic complet la tratamentul de primă linie au fost estimate cu ajutorul abordării Kaplan-Meier, pentru care lipsa răspunsurilor a fost controlată la data ultimei examinări. Utilizând această abordare, ratele de răspuns cumulative estimate pentru tratamentul de primă linie cu Imatinib s-au îmbunătățit de la 12 luni de tratament la 84 luni de tratament după cum urmează: RHC de la 96,4% la 98,4%, respectiv, RCC de la 69,5% la 87,2%.

Într-o perioadă de urmărire de 7 ani, au existat 93 (16,8%) de cazuri de progresie în brațul tratat cu Imatinib: 37 (6,7%) au implicat progresia la faza accelerată/criza blastică, 31 (5,6%) pierderea RMC, 15 (2,7%) pierderea RHC sau creșterea numărului de leucocite și 10 (1,8%) decese neasociate cu LGC. În mod diferit, au existat 165 (29,8%) de cazuri în brațul tratat cu IFN+C-Ara, din care 130 s-au produs în timpul tratamentului de primă linie cu IFN+C-Ara.

Procentul estimat de pacienți fără progresie la faza accelerată sau criză blastică la 84 luni a fost semnificativ mai mare în brațul tratat cu Imatinib comparativ cu brațul tratat cu IFN (92,5% comparativ cu 85,1%, p<0,001). Rata anuală a progresiei la faza accelerată sau criza blastică a scăzut în timp pe parcursul tratamentului și a fost mai mică de 1% pe an în cel de-al patrulea și cel de-al cincilea an. Procentul estimat al supraviețuirii fără progresia bolii la 84 luni a fost de 81,2% în brațul tratat cu Imatinib și de 60,6% în brațul de control (p<0,001). De asemenea, ratele anuale de progresie de orice tip în cazul Imatinib au scăzut în timp.

În total, 71 (12,8%) și 85 (15,4%) pacienți au decedat în cadrul grupului tratat cu Imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara. După 84 luni, rata supraviețuirii totale estimate este de 86,4% (83, 90), comparativ cu

83,3% (80, 87) în grupul randomizat cu Imatinib, respectiv, cu IFN+C-Ara ( $p=0,073$ , testul log-rank). Acest criteriu final timp până la eveniment este puternic afectat de rata ridicată de tranziție de la IFN+C-Ara la Imatinib. Efectul tratamentului cu Imatinib asupra supraviețuirii în faza cronică a LGC recent diagnosticate a fost examinat ulterior într-o analiză retrospectivă a datelor referitoare la Imatinib raportate mai sus comparativ cu datele principale dintr-un alt studiu de fază III care a utilizat IFN+C-Ara ( $n=325$ ) într-o schemă de tratament identică. În cadrul acestei analize retrospective, s-a demonstrat superioritatea Imatinib față de IFN+C-Ara în ceea ce privește supraviețuirea totală ( $p<0,001$ ); în 42 luni, au decedat 47 (8,5%) pacienți tratați cu Imatinib și 63 (19,4%) pacienți tratați cu IFN+C-Ara.

Gradul răspunsului citogenetic și al răspunsului molecular a avut un efect clar asupra rezultatelor pe termen lung la pacienții tratați cu Imatinib. În timp ce un procent estimat de 96% (93%) din pacienții cu RCC (RCP) după 12 luni nu au prezentat progresie la faza accelerată/criza blastică după 84 luni, doar 81% din pacienții fără RMC după 12 luni nu au prezentat progresie la un stadiu avansat al LGC după 84 luni ( $p<0,001$  în total,  $p=0,25$  între RCC și RCP). În cazul pacienților cu o reducere a transcripțiilor Bcr-Abl de minim logaritm 3 după 12 luni, probabilitatea de a nu prezenta în continuare progresie la faza accelerată/criza blastică a fost de 99% după 84 luni. Rezultate similare au fost constatate pe baza unei analize a punctelor de reper de 18 luni.

În acest studiu a fost permisă creșterea dozelor de la 400 mg pe zi la 600 mg pe zi și apoi de la 600 mg pe zi la 800 mg pe zi. După 42 luni de urmărire, 11 pacienți au prezentat o pierdere confirmată (în interval de 4 săptămâni) a răspunsului lor citogenetic. Din acești 11 pacienți, la 4 pacienți s-a crescut doza până la 800 mg pe zi, dintre care 2 au reobținut un răspuns citogenetic (1 parțial și 1 complet, cel din urmă obținând, de asemenea, și un răspuns molecular), în timp ce din cei 7 pacienți cărora nu li s-a crescut doza, numai unul a reobținut un răspuns citogenetic complet. Procentul unor reacții adverse a fost mai mare la cei 40 pacienți cărora doza le-a fost crescută la 800 mg pe zi, comparativ cu populația de pacienți dinaintea creșterii dozei ( $n=551$ ). Cele mai frecvente reacții adverse au inclus hemoragii gastrointestinale, conjunctivită și creșterea transaminazelor sau bilirubinei. Alte reacții adverse au fost raportate cu frecvență mai mică sau cu aceeași frecvență.

*Faza cronică, eșec la interferon:* 532 pacienți adulți au fost tratați cu o doză inițială de 400 mg. Pacienții au fost distribuiți în trei categorii principale: eșec hematologic (29%), eșec citogenetic (35%) sau intoleranță la interferon (36%). Pacienților li s-a administrat anterior un tratament cu IFN în doze  $\geq 25 \times 10^6$  UI pe săptămână, într-un interval median de 14 luni și au fost toți în faza cronică tardivă, cu un timp median de la diagnosticare de 32 luni. Variabila principală a eficacității studiului a fost procentul de răspuns citogenetic major (răspuns complet plus parțial, 0 până la 35% Ph+ metafaze în măduva osoasă).

În acest studiu 65% din pacienți au realizat un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 53% (confirmat 43%) dintre pacienți (tabelul 3). Un răspuns hematologic complet a fost realizat la 95% dintre pacienți.

*Faza accelerată:* au fost incluși 235 pacienți adulți în fază accelerată. Primii 77 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 158 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală a eficacității a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie (adică dispariția blastilor din măduva hematopoietică și din sânge, dar fără revenirea deplină la normal la nivelul sângelui periferic, ca în cazul răspunsurilor complete), sau de revenire la faza cronică a LGC. Un răspuns hematologic confirmat a fost obținut la 71,5% dintre pacienți (tabelul 4). Este, de asemenea, important că 27,7% dintre pacienți au obținut un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 20,4% (confirmat 16%) dintre pacienți. La pacienții tratați cu 600 mg, durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii totale a fost de 22,9, respectiv de 42,5 luni.

*Criza blastică granulocitară:* au fost incluși 260 pacienți cu criză blastică granulocitară. Dintre aceștia 95 (37%) au fost tratați anterior cu chimioterapie fie pentru faza accelerată, fie pentru criza blastică

(„pacienți tratați anterior”), în timp ce 165 (63%) nu au fost tratați („pacienți netratați”). Primii 37 pacienți au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul a fost modificat pentru a permite doze mai mari, iar restul de 223 pacienți au început tratamentul cu o doză de 600 mg.

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidență de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC, utilizând aceleași criterii ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Durata mediană, actuală, estimată, a supraviețuirii pentru pacienții netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

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

	Studiul 0110 date după 37 luni Faza cronică, eșec la IFN ( $n=532$ )	Studiul 0109 date după 40,5 luni Faza accelerată ( $n=235$ )	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică granulocitară ( $n=260$ )
	% de pacienți ( $\hat{I}\hat{I}_{95\%}$ )		
Răspuns hematologic <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Răspuns hematologic complet <b>(RHC)</b>	95%	42%	8%
Absența semnelor de leucemie <b>(ASL)</b>	Nu este cazul	12%	5%
Revenire la faza cronică <b>(RFC)</b>	Nu este cazul	17%	18%
Răspuns citogenetic major <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Complet (Confirmat <sup>3</sup> ) [ $\hat{I}\hat{I}$ 95%]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Parțial	12%	7%	8%

<sup>1</sup>**Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după  $\geq 4$  săptămâni):**

RHC: Studiul 0110 [număr de leucocite  $< 10 \times 10^9/l$ , număr de plachete  $< 450 \times 10^9/l$ , număr de mielocite+metamielocite  $< 5\%$  în sânge, fără blaști și promielocite în sânge, bazofile  $< 20\%$ , fără afectare extramedulară] și în studiile 0102 și 0109 [NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , număr de plachete  $\geq 100 \times 10^9/l$ , fără blaști în sânge, blaști în MH  $< 5\%$  și fără boli extramedulare]

ASL Aceleași criterii ca pentru RH, dar NAN  $\geq 1 \times 10^9/l$  și număr de plachete  $\geq 20 \times 10^9/l$  (numai pentru studiile 0102 și 0109)

RFC  $< 15\%$  blaști în MH și SP,  $< 30\%$  blaști+promielocite în MH și SP,  $< 20\%$  bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului (numai pentru studiile 0102 și 0109).

MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic

<sup>2</sup>**Criterii de răspuns citogenetic:**

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

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

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

Un total de 51 pacienți copii și adolescenți cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu imatinib 340 mg/m<sup>2</sup> și zi, fără întreruperi în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii și adolescenți nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

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

#### Studii clinice în LLA Ph+

*LLA Ph+ nou diagnosticată:* Într-un studiu controlat (ADE10) care a comparat administrarea de imatinib cu inducția chimioterapică la 55 pacienți nou diagnosticați cu vârsta de 55 ani sau peste, imatinibul utilizat ca singur medicament a indus o rată semnificativ mai mare de răspuns hematologic complet, comparativ cu chimioterapia (96,3% comparativ cu 50%; p=0,0001). Când s-a administrat tratament de salvare cu imatinib la pacienții care nu au răspuns sau au răspuns puțin la chimioterapie, 9 pacienți (81,8%) din 11 au obținut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripțiilor bcr-abl la pacienții tratați cu imatinib comparativ cu brațul cu chimioterapie, după 2 săptămâni de tratament (p=0,02). Tuturor pacienților li s-a administrat imatinib și chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 4) după inducție și valorile transcripțiilor bcr-abl au fost identice în cele două brațe la 8 săptămâni. După cum era de așteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește durata remisiunii, supraviețuirea fără boală sau supraviețuirea totală, deși pacienții cu răspuns molecular complet și care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii (p=0,01), cât și pentru supraviețuirea fără boală (p=0,02).

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

**Tabelul 4 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib**

<b>Studiul ADE10</b>	
Prefază	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisiei	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 6-7, 13-16;

	VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.(1 oră) ziua 1; C-Ara 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-5
<b>Studiul AAU02</b>	
Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i> )	Daunorubicină 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i> )	C-Ara 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 ore i.v.(3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
<b>Studiul ADE04</b>	
Prefază	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; Daunorubicină 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5; Vindesină 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1; Etopozidă 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră) zilele 4-5; C-Ara 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
<b>Studiul AJP01</b>	
Tratament de inducție	CF 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore), ziua 1; Daunorubicină 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 oră), zilele 1-3; Vincristină 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., zilele 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> și zi oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ziua 1; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> oral, zilele 1-5
<b>Studiul AUS01</b>	
Tratament de	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3;

inducție-consolidare	Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; Doxorubicină 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)
Întreținere	VCR 2 mg i.v. lunar, timp de 13 luni; Prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni
Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.	
C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptapurină VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos	

*Pacienți copii și adolescenți:* în studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și tineri adulți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m<sup>2</sup> și zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinib a fost administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

**Tabelul 5 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301**

Bloc consolidare 1 (3 săptămâni)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1-5 Ifosfamidă (1,8 g/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doză q3h, x 8 doze/zi, IV): zilele 1-5 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 6-15 sau până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă IT Metotrexat (în funcție de vârstă): NUMAI ziua 1 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 8, 15
Bloc consolidare 2 (3 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doze)iii: Zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): ziua 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /doză q 12 h x 4, IV): zilele 2 și 3 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 4-13 sau până când ANC > 1500 după valoarea cea mai redusă
Bloc reinducție 1 (3 săptămâni)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m <sup>2</sup> , IM): ziua 4 G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doses)iii: Zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22

	<p>VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN &gt; 1500 după valoarea cea mai redusă  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): zilele 43, 44  L-ASP (6000 IUnități/m<sup>2</sup>, IM): ziua 44</p>
Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	<p>VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 1, 8 și 15  DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/zi bolus, IV): zilele 1 și 2  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/doză q12h x 4 dozele, iv): zilele 3 și 4  PEG-ASP (2500 IUnități/m<sup>2</sup>, IM): ziua 4  G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN &gt; 1500 după valoarea cea mai redusă  Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-7 și 15-21</p>
Bloc intensificare 2 (9 săptămâni)	<p>Metotrexat (5 g/m<sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15  Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV au PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2, 3, 16 și 17  Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 22-26  G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN &gt; 1500 după valoarea cea mai redusă  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): zilele 43, 44  L-ASP (6000 IUnități/m<sup>2</sup>, IM): ziua 44</p>
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1-4	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> în decurs de 24 ore, IV): zi 1  Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> la ora 36, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV sau PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2 și 3  Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1, 29  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 8-28  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/week, PO): zilele 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 29-33  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, IV): zilele 29-33  MESNA IV zilele 29-33  G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 34-43</p>
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclul 5	<p>Iradiere craniană (numai Bloc 5)  12 Gy în 8 fracții pentru toți pacienții care sunt CNS1 și CNS2 la diagnosticare  18 Gy în 10 fracții pentru pacienții care sunt CNS3 la diagnosticare  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 11-56 (Reținere 6-MP în zilele 6-10 de iradiere craniană, începând cu ziua 1 din Ciclul 5. Începere 6-MP în prima zi după finalizarea iradierii craniene.)  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, PO): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6-12	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO): zilele 1-56  Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

G-CSF = factor care stimulează formarea de colonii granulocitare, VP-16 = etopozidă, MTX = metotrexat, IV = intravenos, SC = subcutanat, IT = intratecal, PO = oral, IM = intramuscular, ARA-C = citarabină, CPM = ciclofosfamidă, VCR = vincristină, DEX = dexametazonă, DAUN = daunorubicină, 6-MP = 6-mercaptopurină, E.Coli L-ASP = L-asparaginază, PEG-ASP = PEG

asparaginază, MESNA= 2-mercaptoetan sulfonat de sodiu, iii= sau până când nivelul MTX este < 0,1 µM, q6h = la fiecare 6 ore, Gy= Gray

Studiul AIT07 a fost un studiu multicentric, deschis, randomizat, de fază II/III, care a inclus 128 pacienți (1 până la < 18 ani) tratați cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranță rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranță al imatinib la pacienții cu LLA Ph+.

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

#### Studii clinice în MDS/MPD

Experiența utilizării imatinib în această indicație este foarte limitată și se bazează pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supraviețuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiul B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea imatinib la diferite populații de pacienți diagnosticați cu boli cu potențial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. Acest studiu a inclus 7 pacienți cu MDS/MPD care au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi. Trei pacienți au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parțial (RHP). În momentul analizei inițiale, trei din cei patru pacienți detectați cu recombinări ale genei FCDP-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC și 1 RHP). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 20 și 72 ani.

A fost creat un registru observațional (studiul L2401) pentru a se colecta date pe termen lung privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu neoplazii mieloproliferative cu rearanjarea PDGFR-β, tratați cu imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat imatinib în doză zilnică mediană de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată mediană de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date hematologice, citogenetice și de evaluare moleculară la 22, 9, respectiv 17 dintre cei 23 pacienți înrolați. Dacă se presupune că pacienții pentru care nu sunt disponibile date nu au răspuns la tratament, s-au observat RHC la 20/23 (87%) pacienți, RCC la 9/23 (39,1%) pacienți, respectiv MR la 11/23 (47,8%) pacienți. Când rata de răspuns este calculată la pacienții cu minimum o evaluare validă, rata de răspuns pentru RHC, RCC și MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%), respectiv 11/17 (64,7%).

De asemenea, alți 24 pacienți cu MDS/MPD au fost raportați în 13 publicații. 21 pacienți au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi, în timp ce ceilalți 3 pacienți au fost tratați cu doze mai mici. La unsprezece pacienți, au fost detectate recombinări ale genei FCDP-R, 9 din aceștia obținând un RHC și 1 RHP. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 79 ani. Într-o publicație recentă, informații actualizate de la 6 din acești 11 pacienți au arătat că toți acești pacienți au rămas în remisiune citogenetică (interval 32-38 luni). Aceeași publicație a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienți cu MDS/MPD cu recombinări ale genei FCDP-R (5 pacienți din studiul B2225). Acești pacienți au fost tratați cu imatinib un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din acești pacienți, urmărirea depășește acum 4 ani. Unsprezece pacienți au obținut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităților citogenetice și o scădere sau dispariție a transcripțiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost susținute un timp median de 49 luni (interval 19-60), respectiv, 47 luni (interval 16-59). Rata totală a supraviețuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25-234). În general, administrarea imatinib la pacienții fără translocăție genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii și adolescenți cu MDS/MPD. În 4 publicații au

fost raportați cinci (5) pacienți cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m<sup>2</sup> zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

#### Studii clinice în SHE/LEC

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

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

#### Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu imatinib 800 mg. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați cu imatinib fie doza de cu 400 mg (4 cazuri) sau cu doza de 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Pacientului copil sau adolescent i s-a administrat 400 mg/m<sup>2</sup> și zi, doza fiind crescută ulterior la 520 mg/m<sup>2</sup> și zi. 5 pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17:22)[(q22:q13)], sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica imatinib

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

plasmatică au devenit constante.

### Absorbție

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

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

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

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

### Eliminare

Pe baza eliminării compusului(compușilor) după administrarea unei doze orale de imatinib marcat cu  $^{14}C$ , aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) și în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în materiile fecale), restul fiind metaboliți.

### Farmacocinetica în plasmă

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

### Farmacocinetica populațională

Pe baza analizelor de farmacocinetice populațională la pacienții cu LGC, s-a observat o influență mică a vârstei pacienților asupra volumului de distribuție (creștere cu 12% la pacienții > 65 ani). Această

modificare nu este considerată semnificativă clinic. Efectul greutății corporale asupra clearance-ului imatinibului este următorul: pentru un pacient cu greutatea de 50 kg este anticipat un clearance mediu de 8,5 l/oră, în timp ce pentru un pacient cu greutatea de 100 kg clearance-ul va crește la 11,8 l/oră. Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru justificarea ajustării dozei în funcție de greutatea corporală. Sexul nu influențează cinetica imatinibului.

#### Farmacocinetica la copii și adolescenți

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

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienții copii și adolescenți cu tulburări hematologice (LGC, LLA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului crește direct proporțional cu suprafața corporală (SC). După corecția efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală și indicii de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la imatinib. Analiza a confirmat faptul că expunerea la imatinib a pacienților copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi (fără a se depăși 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienților adulți cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

#### Insuficiența funcțiilor unor organe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu efectuat la șobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul la care s-a administrat doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fete născuți morți, precum și al puilor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația urmașilor F<sub>1</sub>, la aceeași doză, greutatea corporală medie a fost scăzută de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în generația urmașilor F<sub>1</sub> nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată în cazul administrării dozei de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă reacții adverse (NOEL), atât pentru femele cât și pentru generația F<sub>1</sub>, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă la om de 800 mg).

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori mai mari comparativ cu expunerea medie la copii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m<sup>2</sup>. Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțârcare) a fost observată o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii medii la copii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 și 60 mg/kg și zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevității masculilor la doze de 60 mg/kg și zi și a femelelor la  $\geq 30$  mg/kg și zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidențiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) și papilom glandular prepuțial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele țintă pentru modificări neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuțială și clitorală, intestinul subțire, glandele paratiroide, glandele suprarenale și stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg și zi, reprezentând o expunere de aproximativ 0,5 sau 0,3 ori mai mare decât expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi, respectiv dozei de 800 mg pe zi și de 0,4 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (NOEL) a fost de 15 mg/kg și zi. Adenom/carcinom renal, papilom al vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoame ale intestinului subțire, adenoame ale glandelor paratiroidiene, tumori medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloame/carcinoame stomacale non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând o expunere de aproximativ 1,7 ori mai mare decât expunerea zilnică la om în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 800 mg pe zi și de 1,2 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m<sup>2</sup> și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg și zi.

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

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

Substanța activă, imatinib, prezintă un risc pentru mediul înconjurător pentru microorganismele din sedimente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză 6 cps (E464)

Celuloză microcristalină pH 102

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză 6 cps (E464)

Talc (E553b)

Polietilenglicol

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Blistere din PVC/PVdC/aluminiu

24 de luni.

#### Blistere din aluminiu/aluminiu

2 ani

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

#### Blistere din PVC/PVdC/aluminiu

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

#### Blistere din aluminiu/aluminiu

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC/aluminiu sau aluminiu/aluminiu.

Cutii a câte 10, 30, sau 90 de comprimate filmate.

Suplimentar, Imatinib Accord 400 mg comprimate sunt disponibile în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1 sau 90x1 comprimate filmate.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

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

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

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

01-07-2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
MAREA BRITANIE

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

La momentul acordării autorizației de punere pe piață, nu este necesară depunerea de rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune însă pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța dacă medicamentul este inclus în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate  
Imatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
120 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
60x1 comprimate filmate  
90x1 comprimate filmate  
120x1 comprimate filmate  
180x1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pentru blisterele din PVC/PVdC/aluminiu  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Accord 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blistere**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate  
Imatinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate  
Imatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
60x1 comprimate filmate  
90x1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pentru blisterele din PVC/PVdC/aluminiu  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/845/009-011  
EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Accord 400 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate  
Imatinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate

### Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate

#### Imatinib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imatinib Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Accord
3. Cum să luați Imatinib Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imatinib Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Imatinib Accord și pentru ce se utilizează

Imatinib Accord este un medicament care conține o substanță activă denumită imatinib. Acest medicament acționează prin inhibarea creșterii celulelor anormale în cazul bolilor enumerate mai jos. Acestea includ unele tipuri de cancer.

#### Imatinib Accord este un tratament pentru adulți, adolescenți și copii pentru:

- **Leucemia granulocitară cronică (LGC).** Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite granulocite) încep să se înmulțească necontrolat.
- **Leucemia limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph-pozitiv).** Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia limfoblastică acută este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite limfoblaști) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă creșterea acestor celule.

#### Imatinib Accord este un tratament pentru adulți pentru:

- **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD).** Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă înmulțirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
- **Sindromul hipereozinofilic (SHE) și/sau leucemia eozinofilică cronică (LEC).** Acestea sunt boli sanguine în care unele celule din sânge (numite eozinofile) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă înmulțirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
- **Protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS).** PDFS este un cancer al țesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă

creșterea acestor celule.

În acest prospect, vor fi utilizate abrevierile atunci când se va face referire la aceste afecțiuni.

Dacă aveți întrebări cu privire la modul în care acționează Imatinib Accord sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Accord**

Imatinib Accord vă va fi prescris numai de un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor sanguine sau tumorilor solide.

Urmați cu atenție toate instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă față de informațiile generale din acest prospect.

### **Nu luați Imatinib Accord:**

- dacă sunteți alergic la imatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).

Dacă acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Accord.**

Dacă presupuneți că puteți fi alergic, dar nu sunteți sigur, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Imatinib Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme hepatice, renale sau cardiace.
- dacă luați levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Accord poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

Dacă oricare dintre aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, **informați-vă medicul înainte să luați Imatinib Accord.**

În timpul tratamentului cu **Imatinib Accord**, **spuneți-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constatați creșteri rapide în greutate. Imatinib Accord poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Accord, medicul dumneavoastră va verifica periodic dacă medicamentul funcționează. De asemenea, vi se vor efectua analize ale sângelui și vi se va determina în mod periodic greutatea corporală.

### **Copii și adolescenți**

Imatinib Accord este, de asemenea, un tratament pentru copiii cu LGC. Nu există experiență la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani. Există experiență limitată la copii cu LLA Ph-pozitiv și experiență foarte limitată la copii și adolescenți cu MDS/MPD, PDFS, GIST și SHE/CEL.

Unii copii și adolescenți cărora li se administrează Imatinib Accord pot avea o creștere mai lentă decât este normal. Medicul le va monitoriza creșterea la vizite periodice.

### **Imatinib Accord împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Accord, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau

scade acțiunea Imatinib Accord, conducând la creșterea reacțiilor adverse sau făcând Imatinib Accord mai puțin eficace. Imatinib Accord poate face același lucru anumitor alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care împiedică formarea de cheaguri de sânge.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Accord nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile ale administrării de Imatinib Accord în perioada sarcinii.
- Femeilor care pot rămâne gravide li se va recomanda utilizarea unei metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Accord.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Accord li se recomandă să discute cu medicul lor.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Vă puteți simți amețit sau somnolent sau puteți avea vederea încețoșată în timpul utilizării acestui medicament. Dacă apar astfel de manifestări, nu conduceți sau nu folosiți orice unelte sau utilaje până nu vă simțiți din nou bine.

## **3. Cum să luați Imatinib Accord**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Accord pentru că aveți o afecțiune gravă. Imatinib Accord vă poate ajuta să tratați această afecțiune.

Totuși, luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Este important să procedați astfel pe întreaga perioadă de timp recomandată de către medicul dumneavoastră sau farmacist. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu întrerupeți tratamentul cu Imatinib Accord dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru. Dacă nu puteți lua medicamentul așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră sau nu simțiți nevoia să-l mai luați, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Cât de mult să luați din Imatinib Accord**

#### **Utilizarea la adulți**

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Imatinib Accord să luați.

#### **- Dacă sunteți tratat pentru LGC**

- În funcție de afecțiunea dumneavoastră, doza inițială uzuală administrată este fie 400 mg, fie 600 mg:
- **400 mg**, administrate sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg **o dată** pe zi.
- **600 mg**, administrate sub formă de 6 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg **o dată** pe zi.

Pentru LGC, medicul vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament. Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (8 comprimate de 100 mg sau 2 comprimate de 400 mg), trebuie să administrați 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg dimineața și 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv**  
Doza inițială este de 600 mg administrate sub formă de 6 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg **o dată** pe zi.
- **Dacă sunteți tratat pentru MDS/MPD**  
Doza inițială este de 400 mg, administrată sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg **o dată** pe zi.
- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC**  
Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg **o dată** pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.
- **Dacă sunteți tratat pentru PDFS**  
Doza este de 800 mg pe zi, administrate sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg dimineața și 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg seara.

#### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Imatinib Accord să îi dați copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Accord va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea corporală și de înălțimea sa. Doza totală zilnică la copii nu trebuie să depășească 800 mg la pacienții cu LGC și 600 mg la pacienții cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize (jumătate dimineața și jumătate seara).

#### **Când și cum să luați Imatinib Accord**

- **Administrați Imatinib Accord în timpul mesei.** Acest lucru vă va ajuta la evitarea tulburărilor la nivelul stomacului când luați Imatinib Accord.
- **Înghițiți capsulele întregi cu un pahar mare cu apă.**

Dacă nu puteți înghiți comprimatele, le puteți dizolva într-un pahar cu apă sau cu suc de mere:

- Folosiți circa 50 ml pentru fiecare comprimat de 100 mg sau 200 ml pentru fiecare comprimat de 400 mg.
- Amestecați cu o lingură până la dizolvarea completă a comprimatelor.
- După dizolvarea comprimatelor, beți imediat tot conținutul paharului. Este posibil ca pe pahar să rămână urme ale comprimatelor dizolvate.

#### **Cât timp se administrează Imatinib Accord**

Luați Imatinib Accord zilnic atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

#### **Dacă luați mai mult Imatinib Accord decât trebuie**

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate, luați **imediat** legătura cu medicul dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să luați Imatinib Accord**

- Dacă uitați să luați o doză, administrați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape ora pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele. Acestea sunt în general ușoare până la moderate.

**Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele:**

**Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane) sau frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- creștere rapidă în greutate. Imatinib Accord poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).
- semne ale unei infecții, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații în gură. Imatinib Accord poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteți contacta mai ușor infecții.
- sângerări sau vânătăi care apar în absența unui traumatism (când nu v-ați rănit singur).

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

- durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor tulburări la nivelul inimii).
- tuse, dificultăți de respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale scăzute).
- greață, însoțită de lipsa poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorarea în galben a pielii sau ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descuamări ale pielii, febră, pete în relief, apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor tulburări gastrointestinale).
- scăderea severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor tulburări la nivelul rinichilor).
- senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor tulburări la nivelul intestinului).
- dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierderea bruscă a stării de conștiență (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, cum sunt sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- dureri la nivelul ochilor sau afectarea vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- amorțirea sau răcirea degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- umflare bruscă și înroșirea pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- tulburări ale auzului.
- slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări de ritm cardiac (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- vânătăi.
- durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșiatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- greață, scurtarea respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină turbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrație crescută de potasiu, concentrație crescută de acid uric și calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):**

- Combinație de erupții trecătoare pe piele, severe și generalizate, stare de rău, febră, număr

crescut al anumitor celule albe din sânge sau colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale icterului), însoțite de respirație întrerăiată, durere/disconfort în piept, cantitate de urină sever scăzută, senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice asociată tratamentului).

- Insuficiență renală cronică.
- Reaparitie (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, **spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacții adverse pot include:**

**Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):**

- durere de cap sau senzație de oboseală.
- senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- erupții trecătoare pe piele.
- crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor.
- tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflarea ochilor.
- creștere în greutate.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, **spuneți-i medicului dumneavoastră.**

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- senzație de amețelă sau slăbiciune.
- tulburări ale somnului (insomnie).
- secreție oculară însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- sângerări la nivelul nasului.
- durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- mâncărimi.
- cădere accentuată sau rărire a părului.
- senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- ulcerații la nivelul gurii.
- dureri ale articulațiilor însoțită de tumefiere.
- uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, **spuneți-i medicului dumneavoastră.**

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):**

- înroșirea și/sau umflarea palmelor și a tălpilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- încetinirea creșterii la copii și adolescenți.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, **spuneți-i medicului dumneavoastră.**

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Imatinib Accord**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.
- Pentru blisterele din PVC/PVdC/aluminiu  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- Pentru blisterele din aluminiu/aluminiu  
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați nicio cutie deteriorată sau care nu pare intactă.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Imatinib Accord

- Substanța activă este mesilatul de imatinib.
- Fiecare comprimat filmat de Imatinib Accord conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
- Fiecare comprimat filmat de Imatinib Accord conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, hipromeloză 6 cps (E464), stearat de magneziu și dioxid de siliciu coloidal anhidru. Filmul comprimatului conține hipromeloză 6 cps (E464), talc (E553b), polietilenglicol, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

### Cum arată Imatinib Accord și conținutul ambalajului

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate sunt rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T1” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T2” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii a câte 20, 60, 120 sau 180 de comprimate, dar este posibil ca nu toate acestea să fie disponibile în țara dvs.

Suplimentar, Imatinib Accord 100 mg comprimate sunt disponibile în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 sau 180x1 comprimate filmate.

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere a câte 10, 30 sau 90 de comprimate, dar este posibil ca nu toate acestea să fie disponibile în țara dvs.

Suplimentar, Imatinib Accord 400 mg comprimate sunt disponibile în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1 sau 90x1 comprimate filmate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

### Fabricantul

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow

Middlesex, HA1 4HF  
Marea Britanie

sau

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>