

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib medac 100 mg capsule

Imatinib medac 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imatinib medac 100 mg capsule

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

Imatinib medac 400 mg capsule

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Imatinib medac 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 12,518 mg.

Imatinib medac 400 mg capsule

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 50,072 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Imatinib medac 100 mg capsule

Capsule cu corp și capac de culoare portocalie, de mărimea „3”.

Imatinib medac 400 mg capsule

Capsule cu corp și capac de culoare brun-roșcată, de mărimea „00”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib medac este indicat pentru tratamentul

- pacienților 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 adolescenți și copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată.
- pacienților adulți, adolescenți și copii cu LGC Ph+ 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 sindroame mielodisplazice/neoplasme mieloproliferative (SMD/NMP) 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-FCDPR α .
- 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 imatinibului asupra rezultatului unui transplant medular.

La pacienții adulți și copii și adolescenți, eficacitatea imatinibului 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+, SMD/NMP, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu SMD/NMP asociate recombinațiilor genei FCDP-R, experiența utilizării imatinibului 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.

Pentru doze de 400 mg și peste (vezi recomandările de mai jos privind dozele) sunt disponibile capsule de 400 mg (nedivizibile).

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritațiilor gastrointestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată ca 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara. Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele (de exemplu, copii și adolescenți), conținutul acestora poate fi dispersat într-un pahar cu apă minerală plată sau suc de mere.

Doze în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg pe zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blasti $\geq 30\%$ 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 600 mg până la maximum 800 mg (administrată sub formă de 400 mg de două ori pe zi) la pacienții în 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 atenți monitorizați după creșterea dozei având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari.

Doze în LGC la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m² la copii și adolescenți cu LGC în fază cronică și în faza accelerată a LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Faza accelerată este o fază intermediară între faza cronică și debutul fazei blastice; este considerată a fi prima manifestare a rezistenței la tratament. 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/m² pe zi la 570 mg/m² 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.

Doze 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, imatinibul 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 poate fi administrată până la progresia bolii.

Doze în LLA Ph+ la copii și adolescenți

Doza pentru copii și adolescenți trebuie stabilită în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza zilnică de 340 mg/m² este recomandată pentru copii și adolescenți cu LLA Ph+ (fără a se depăși doza totală de 600 mg).

Doze în SMD/NMP la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 400 mg pe zi pentru pacienții adulți cu SMD/NMP.

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 mediană a tratamentului a fost de 47 luni (24 zile – 60 luni).

Doze în SHE/LEC la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 100 mg pe zi pentru pacienții cu SHE/LEC.

Creșterile dozei de la 100 mg la 400 mg pot fi avute 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.

Doze în PDFS la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi pentru pacienții cu PDFS.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse pentru toate indicațiile, la pacienții adulți, adolescenți și copii

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 $> 3 \times$ 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 mg/m² și zi.

Reacții adverse hematologice

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

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

Indicație terapeutică	Efecte toxice legate de neutropenie și trombocitopenie	Modificarea dozei
SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe).
Faza cronică a LGC, SMD/NMP (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$	1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib cu doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m ²)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau plachete $< 50 \times 10^9/l$	1. Administrarea de imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/l$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib cu doza redusă de 260 mg/m ² .
Faza accelerată a LGC și criza blastică și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/l$	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot

		nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când $\text{NAN} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.
Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m ²)	^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 ⁹ /l	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m ² . 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m ² . 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când $\text{NAN} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m ² .
PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /l	1. Administrarea Imatinib se întrerupe până când $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia cu doza de 600 mg. 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib cu doza redusă de 400 mg.
NAN = număr absolut de neutrofile ^a apare după cel puțin 1 lună de tratament		

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani și la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experiență foarte limitată privind utilizarea la copii cu SMD/NMP și PDFS. Nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu SHE/LEC.

Siguranța și eficacitatea imatinibului la copii și adolescenți cu SMD/NMP, PDFS și SHE/LEC, cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite în cadrul studiilor clinice. Datele publicate, disponibile în prezent, sunt sintetizate la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

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

Clasificarea disfuncției hepatice:

Disfuncție hepatică	Analize ale funcției hepatice
Ușoară	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).

Vârstnici: Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată la vârstnici. Nu au fost observate diferențe semnificative ale farmacocineticii în funcție de vârsta pacienților, 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.

Mod de administrare

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

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conținutul acestora poate fi dispersat într-un pahar cu apă plată sau suc de mere.

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 imatinib este asociat cu tratamente chimioterapice cunoscute că sunt asociate cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.5 și 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, 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 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).

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 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, cazuri izolate de șoc cardiogen/disfuncție ventriculară stângă au fost asociate cu degranularea celulelor SHE după 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.

Sindroamele mielodisplazice/neoplasmele 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 SMD/NMP asociate cu valori mari ale eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avută în vedere monitorizarea împreună cu un medic cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni, concomitent cu administrarea de imatinib.

Hemoragii gastro-intestinale

În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori predispozanți (de exemplu: mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de

coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare fac parte din natura și evoluția clinică a GIST, la toți pacienții trebuie aplicate 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 plasmatiche mari de acid uric anterior inițierii tratamentului cu imatinib (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 cu LGC în fază cronică. 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 un declin semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, trebuie prescris tratament adecvat în conformitate cu recomandările terapeutice standard.

Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri de întârziere a creșterii, apărută la copii și pre-adolescenți cărora li s-a administrat imatinib. Într-un studiu observațional efectuat la copii și adolescenți cu LGC, a fost raportată o scădere semnificativă din punct de vedere statistic (dar cu o relevanță clinică incertă) a scorurilor devierii standard privind înălțimea mediană după 12 și 24 luni de tratament, în două subgrupe de mici dimensiuni, indiferent de status-ul puberal sau sex. Se recomandă monitorizarea îndeaproape a creșterii la copiii și adolescenții tratați cu imatinib (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Imatinib conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 imatinibul se administrează concomitent cu inhibitori ai izoenzimelor 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 enzimice (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 cu imatinib.

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 sau pimozidă). Imatinib poate crește concentrația plasmatică a altor medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu, triazolo-benzodiazepine, blocante ale canalelor de calciu din grupul dihidropiridinelor, anumiți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum sunt statinele etc.).

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariție a sângerării asociate cu utilizarea imatinibului (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 plasmatice 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 atunci când li se administrează imatinib.

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 a fost studiată administrarea concomitentă de 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 (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, mecanismul interacțiunii observate este în prezent necunoscut. Se recomandă prudență la pacienții cu tiroidectomie cărora li se administrează levotiroxină și imatinib.

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 cu alte medicamente chimioterapice necesită precauții speciale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei 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 anomaliilor 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 imatinibul, 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 la 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuție a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația sumată de imatinib și metabolit 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 șobolanii masculi și femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții cărora li se administrează imatinib privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții bărbați preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu imatinib trebuie să discute cu medicul lor.

4.7 Efecte asupra 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 privind siguranța

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 administrării medicamentului investigat din cauza reacțiilor adverse legate de tratament 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 medicamentul investigat a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse determinate de imatinib 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 asocieră 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 privind siguranța 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, aceștia având antecedente clinice complexe, care includeau pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală.

Studiile clinice la copii și adolescenți nu au indicat rezultate speciale privind siguranța.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , 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*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
<i>Rare:</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Șoc anafilactic*
Tulburări hematologice și limfatice	
<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
Tulburări metabolice și de nutriție	
<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
Tulburări psihice	
<i>Frecvente:</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare:</i>	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente:</i>	Cefalee ²
<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*
Tulburări oculare	
<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</i>	Hemoragie vitreană*

<i>necunoscută:</i>	
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij, tinitus, surditate
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , 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*
Tulburări vasculare⁴	
<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*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente:</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Revărsat pleural ⁵ , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare:</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență respiratorie acută ¹¹ *, boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente:</i>	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, durere abdominală ⁶
<i>Frecvente:</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stomatită, ulceratie bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , 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)*
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente:</i>	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare:</i>	Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<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 eritrodizestezie palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente:</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie ⁹ , artralgie, dureri osoase ¹⁰

<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*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Insuficiență renală cronică
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
<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
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<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
Investigații diagnostice	
<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. LGC transformată reprezintă un stadiu al bolii după evoluția acesteia de la faza cronică la faza accelerată (FA) sau criza blastică (CB).
- 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-FA și LGC-CB).
- 5) Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-FA și LGC-CB) 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) În experiența de după punerea pe piață, s-a observat durere musculo-scheletică în timpul administrării tratamentului cu imatinib sau după întreruperea definitivă a administrării acestuia.
- 10) Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.
- 11) Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente.

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

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).

Valori anormale ale analizelor de laborator

Parametrii hematologici

Citopeniile în LGC, în special neutropenia și trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvență mai mare la doze mari ≥ 750 mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvența neutropeniilor ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) 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 niciunul dintre pacienți nu a apărut trombocitopenie de gradul 4. Scăderea numărului de leucocite (NL) și neutrofile s-a observat în special în timpul primelor 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.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 g-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: inhibitoare de protein-kinază, codul ATC: L01XE01

Mecanism de acțiune

Imatinib este un inhibitor al protein-kinazei cu moleculă mică, care inhibă puternic activitatea tirozinkinazei (TK) Bcr-Abl, precum și activitatea câtorva receptoare TK: 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-kinază care inhibă marcat Bcr-Abl tirozinkinaza la nivel celular *in vitro* și *in vivo*. Substanța activă inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice tinere de la pacienți cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv sau 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 din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, 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 SMD/NMP, SHE/LEC și PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea și proliferarea celulară indusă de activitatea neregulată a FCDP-R și Abl kinazei.

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvențele totale de răspuns hematologic și citogenetic și supraviețuirea fără progresia bolii. Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor determinate de boală sau creșterea perioadei de supraviețuire.

A fost efectuat un studiu amplu, internațional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienți cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază de criză blastică a bolii. În studiul clinic, 38 % dintre pacienți au avut vârsta ≥ 60 ani și 12 % au avut vârsta ≥ 70 ani.

În plus, au fost tratați copii și adolescenți în două studii de fază I și un studiu de fază II.

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 (adică dispariția blaștilor din măduva hematopoietică și din sânge, dar fără revenirea deplină la valorile normale la nivelul sângelui periferic, prezentă în cazul răspunsurilor complete), fie ca revenire la faza cronică. 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.

Tabelul 2 Răspunsul la pacienții adulți cu LGC, din studiu

	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică granulocitară (n = 260)
	% de pacienți (Î _{95%})
Răspuns hematologic ¹	31 % (25,2-36,8)
Răspuns hematologic complet (RHC)	8 %
Absența semnelor de leucemie (ASL)	5 %
Revenire la faza cronică (RFC)	18 %
Răspuns citogenetic major ²	15 % (11,2-20,4)
Complet	7 %
(Confirmat ³) [Î _{95%}]	(2 %) [0,6-4,4]
Parțial	8 %

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

RHC:

În studiul 0102 [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 RHC, dar NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ și număr de plachete $\geq 20 \times 10^9/l$

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

MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic

²Criterii de răspuns citogenetic

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

³ 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.

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.

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/m² și zi (n = 5), 340 mg/m² și zi (n = 9), 440 mg/m² și zi (n = 7) și 570 mg/m² și zi (n = 5). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44 %) și 3 (33 %) au obținut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parțial, pentru un procent al RCM de 77 %.

Un total de 51 pacienți copii și adolescenți cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu imatinib 340 mg/m² și zi, fără întreruperi în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii și adolescenți nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78 % după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65 %, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16 % pentru RCM 81 %. La majoritatea pacienților 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 a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu imatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în leucemia granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (bcr-abl) pozitiv (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studii clinice în LLA Ph+

LLA Ph+ nou diagnosticată: Într-un studiu controlat (ADE10) 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 3) 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 3) 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 3 Tratamentul chimioterapeutic utilizat în asociere cu imatinib

Studiul ADE10	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisieii	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² i.v. (1 oră) ziua; C-Ara 60 mg/m ² i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5
Studiul AAU02	
Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1000 mg/m ² /12 ore i.v. (3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/m ² i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
Studiul ADE04	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1

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

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/m² 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 4 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301

Bloc consolidare 1 (3 săptămâni)	VP-16 (100 mg/m ² /zi, IV): zilele 1-5 Ifosfamidă (1,8 g/m ² /zi, IV): zilele 1-5 MESNA (360 mg/m ² /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 ² în decurs de 24 ore, IV): ziua 1 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² 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 ² /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 ² /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m ² /zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m ² /doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m ² , 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 ² /zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m ² în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m ² la ora 36, IV; 15 mg/m ² IV sau PO q6h x 6 doze)iii: Zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m ² /zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m ² /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 ² , q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m ² , IM): ziua 44
Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	VCR (1.5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m ² /zi bolus, IV): zilele 1 și 2

	<p>CPM (250 mg/m²/doză q12h x 4 dozele, iv): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m², 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/m²/zi, PO): zilele 1-7 și 15-21</p>
Bloc intensificare 2 (9 săptămâni)	<p>Metotrexat (5 g/m² în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m² la ora 36, IV; 15 mg/m² IV au PO q6h x 6 doze)iii: zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m²/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/m², q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m², IM): ziua 44</p>
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1-4	<p>MTX (5 g/m² în decurs de 24 ore, IV): zi 1 Leucovorin (75 mg/m² la ora 36, IV; 15 mg/m² IV sau PO q6h x 6 doze)iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m²/zi PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/zi, PO): zilele 8-28 Metotrexat (20 mg/m²/săptămână, PO): zilele 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): zilele 29-33 CPM (300 mg/m², 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/m²/zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m²/zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/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 primazi după finalizarea iradierii craniene.) Metotrexat (20 mg/m²/săptămână, PO): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6-12	<p>VCR (1,5 mg/m²/zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m²/zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/zi, PO): zilele 1-56 Metotrexat (20 mg/m²/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 = ciclofosamidă, 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 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/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 SMD/NMP

Experiența utilizării imatinibului 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 SMD/NMP 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 SMD/NMP 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 SMD/NMP 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 transcripturilor 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 translocatie genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu s-au efectuat studii controlate la pacienții copii și adolescenți cu SMD/NMP. Cinci (5) cazuri de

pacienți cu SMD/NMP asociată cu recombinări ale genei FCDP-R au fost raportate în 4 publicații. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat într-o doză de 50 mg o dată pe zi sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m² o dată pe zi. Toți pacienții au obținut răspuns hematologic, răspuns citogenetic și/sau răspuns 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 α . Alți patru pacienți cu SHE au fost identificați ca fiind FIP1L1-FCDP-R α -pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toți cei 65 pacienți care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-R α 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 s-au efectuat studii controlate la pacienții copii și adolescenți cu SHE/LEC. Trei (3) cazuri de pacienți cu SHE și LEC asociate cu recombinări ale genei FCDP-R au fost raportate în 3 publicații. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 și 16 ani, iar imatinib a fost administrat într-o doză de 300 mg/m² o dată pe zi sau în doze variind între 200 și 400 mg o dată pe zi. Toți pacienții au obținut răspuns hematologic complet, răspuns citogenetic complet și/sau răspuns molecular complet.

Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiul 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. Pacienților copii și adolescenți li s-a administrat o doză de 400 mg/m² și zi, crescută ulterior la 520 mg/m²/zi. Cinci (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 s-au efectuat studii controlate la pacienții copii și adolescenți cu PDFS. Cinci (5) cazuri de pacienți cu PDFS și recombinări ale genei FCDP-R au fost raportate în 3 publicații. Vârsta acestor pacienți a variat între după naștere și 14 ani, iar imatinib a fost administrat într-o doză de 50 mg o dată pe zi sau în doze variind între 400 și 520 mg/m² o dată pe zi. Toți pacienții au obținut un răspuns parțial și/sau complet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica imatinibului

Farmacocinetica imatinibului 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 plasmatice au devenit constante.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie a imatinibului 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 imatinibului nu a fost investigat.

Distribuție

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

Metabolizare

La om, principalul metabolit circulant este derivatul piperazinic N-demetilat care, *in vitro*, prezintă o potență similară cu medicamentul nemodificat. ASC a acestui metabolit reprezintă numai 16 % din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice 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 μ M) și fluconazolul (CI_{50} 118 μ M) au demonstrat inhibarea metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic (vezi pct. 4.5).

In vitro, imatinibul s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4/5. Valorile K_i în microzomii hepatici la om au fost de 27, 7,5, respectiv 7,9 μ mol/l. Concentrațiile plasmatice maxime ale imatinibului la pacienți sunt de 2-4 μ 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 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 (compuşilor) după administrarea orală a unei doze 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 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/m², respectiv 340 mg/m² și zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC₍₀₋₂₄₎ în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m² și zi a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea 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 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/m² o dată pe zi (fără a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m² 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

Imatinibul și metabolii săi nu se excretă în proporție semnificativă pe cale renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la 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 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 creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză și hiperplazie a canalelor biliare.

La maimuțele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea și dilatarea focală a tubulilor renali și nefroză tubulară. Creșterea uremiei și 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 ≥ 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 clastogeneza (aberație cromozomială) în prezența activării metabolice, la o concentrație de 125 μ g/ml.

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 ≤ 20 mg/kg. O reducere ușoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine la doze administrate oral ≥ 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 ≤ 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 F₁, la aceeași doză, greutatea corporală medie a fost scăzută de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în generația urmașilor F₁ 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 F₁, 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 ≥ 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 ≤ 30 mg/kg.

În studiile privind efectele toxicologice asupra dezvoltării efectuate la șobolanii tineri (la 10-70 zile după naștere) nu au fost identificate noi organe țintă, comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolanii adulți. În studiul privind efectele toxicologice la șobolanii tineri, la doza maximă recomandată de 340 mg/m² s-au observat efecte asupra dezvoltării, întârziere a deschiderii vaginale și separare prepuțială cu o incidență de aproximativ 0,3 – 2 ori mai mari comparativ cu expunerea medie la copiii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m². 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 copiii și adolescenți, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m².

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 ≥ 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 copiii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m² 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 de 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 copiii și adolescenți (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m² 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 dus la indicii de insuficiență cardiacă la unele animale.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Imatinib medac 100 mg capsule

Conținutul capsulei

Crospovidonă (de tip A)

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Capsula:

Gelatină
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

Imatinib medac 400 mg capsule

Conținutul capsulei

Crospovidonă (de tip A)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imatinib medac 100 mg capsule

Blistere din PA-Aluminiu/PVC/aluminiu
Cutii conținând 60 capsule.

Imatinib medac 400 mg capsule

Blistere din PA-Aluminiu/PVC/aluminiu
Cutii conținând 30 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6

22880 Wedel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imatinib medac 100 mg capsule
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg capsule
EU/1/13/876/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 septembrie 2013

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) 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 PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Polonia

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 eliberat 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

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate 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 orice actualizări ulterioare ale acesteia 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)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib medac 100 mg capsule
imatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**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)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/876/001

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 medac 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
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib medac 100 mg capsule
imatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH

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 medac 400 mg capsule
imatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**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)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/876/002

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 medac 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 medac 400 mg capsule
imatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib medac 100 mg capsule

Imatinib medac 400 mg capsule

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 includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib medac și pentru ce se utilizează

Imatinib medac 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 medac este un tratament pentru adulți, adolescenți și copii pentru:

- **Leucemia granulocitară cronică (LGC) în criză blastică.** 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. Imatinib inhibă creșterea acestor celule. Criza blastică este stadiul cel mai avansat al acestei boli.
- **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 medac inhibă creșterea acestor celule.

De asemenea, Imatinib medac este un tratament pentru copii și adolescenți pentru:

- LGC nou diagnosticată, la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat a fi prima linie de tratament;
- LGC în fază cronică după eșecul terapiei cu interferon alfa, sau în fază accelerată. Faza

accelerată este o fază intermediară între faza cronică și debutul crizei blastice; este considerată a fi prima manifestare a rezistenței la tratament.

De asemenea, Imatinib medac este un tratament pentru adulții pentru:

- **Sindroamele mielodisplazice/neoplazmele mieloproliferative (SMD/NMP).** Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib medac 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 medac 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 medac 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 medac sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib medac

Imatinib medac 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 medac:

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

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

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

Atenționări și precauții

Înainte să luați Imatinib medac, 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 medac 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 medac.**

În timpul tratamentului cu Imatinib medac, spuneți-i medicului dumneavoastră imediat în

cazul în care constatați creșteri rapide în greutate. Imatinib medac poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib medac, 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 medac este, de asemenea, un tratament pentru copiii și adolescenți cu LGC. Nu există experiență la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani. Există experiență limitată la copii și adolescenți cu LLA Ph-pozitiv.

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

Imatinib medac împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale 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 medac, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scade acțiunea Imatinib medac, conducând la creșterea reacțiilor adverse sau făcând Imatinib medac mai puțin eficace. Imatinib medac 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 medac 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 medac 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 medac deoarece există informații limitate privind distribuția imatinibului în laptele matern.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib medac 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.

Imatinib medac conține lactoză monohidrat

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Imatinib medac

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib medac pentru că aveți o afecțiune gravă. Imatinib

medac vă poate ajuta să tratați această afecțiune.

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

Nu întrerupeți tratamentul cu Imatinib medac 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 medac

Utilizarea la adulți

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte capsule de Imatinib medac să luați.

Doza inițială uzuală administrată în tratamentul LGC în criză blastică este de 600 mg, administrate sub formă de 6 capsule de 100 mg (sau 1 capsulă de 400 mg și 2 capsule de 100 mg) **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră 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, trebuie să luați 1 capsulă de 400 mg dimineața și 1 capsulă de 400 mg seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv:**
Doza inițială este de 600 mg administrate sub formă de 6 capsule de 100 mg (sau 1 capsulă de 400 mg și 2 capsule de 100 mg) **o dată** pe zi.
- **Dacă sunteți tratat pentru SMD/NMP:**
Doza inițială este de 400 mg, administrate sub formă de 1 capsulă de 400 mg **o dată** pe zi.
- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC:**
Doza inițială este de 100 mg, administrate sub forma a 1 capsulă de 100 mg **o dată** pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub formă de 1 capsulă 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 1 capsulă de 400 mg dimineața și 1 capsulă de 400 mg seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Imatinib medac să îi dați copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib medac va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea corporală și de înălțimea sa. Doza totală zilnică la copii și adolescenți nu trebuie să depășească 800 mg la pacienții cu LGC și 600 mg la pacienții cu LLA Ph+. 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 medac

- **Administrați Imatinib medac în timpul mesei.** Acest lucru vă va ajuta la evitarea tulburărilor la nivelul stomacului când luați Imatinib medac.
- **Înghițiți capsulele întregi cu un pahar mare cu apă.** Nu desfaceți sau sfărâmați capsulele decât în cazul în care este dificil să le înghițiți (de exemplu, în cazul copiilor).
- Dacă nu puteți înghiți capsulele, le puteți desface și amesteca pulberea într-un pahar cu apă

minerală plată sau suc de mere.

- Dacă sunteți femeie și sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă și încercați să deschideți capsulele pentru copilul dumneavoastră sau pentru un alt pacient care nu este capabil să înghită, trebuie să manipulați cu grijă conținutul acestora pentru a evita contactul cu pielea sau ochii sau inhalarea. Trebuie să vă spălați pe mâini imediat după deschiderea capsulelor.

Cât timp se administrează Imatinib medac

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

Dacă luați mai mult Imatinib medac decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib medac

- 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:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- creștere rapidă în greutate. Imatinib medac 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 medac 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).

Reacții adverse 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 afectare a 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, scurtare a 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 întretăiată, durere/disconfort în piept, cantitate de urină sever scăzută, senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice asociată tratamentului).
- Insuficiență renală cronică.

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

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- 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 în timpul tratamentului cu Imatinib medac sau după ce ați încetat administrarea Imatinib medac.
- 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 amețală 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.
- încetinire a creșterii la copii și adolescenți.
- reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

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 medac

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

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 medac

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat).
Fiecare capsulă de Imatinib medac 100 mg conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
Fiecare capsulă de Imatinib medac 400 mg conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt crosprovidonă (de tip A), lactoză monohidrat, stearat de magneziu.
Învelișul capsulei pentru capsula de 100 mg este compus din gelatină, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172).
Învelișul capsulei pentru capsula de 400 mg este compus din gelatină, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Imatinib medac și conținutul ambalajului

Imatinib medac 100 mg capsule sunt capsule gelatinoase de mărimea „3” cu corp și capac de culoare portocalie.

Imatinib medac 400 mg capsule sunt capsule gelatinoase de mărimea „00” cu corp și capac de culoare brun-roșcat.

Imatinib medac 100 mg capsule este disponibil în ambalaje care conțin 60 capsule în blistere.

Imatinib medac 400 mg capsule este disponibil în ambalaje care conțin 30 capsule în blistere.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Fabricantul

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

Polonia

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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