

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas
Imatinib Actavis 100 mg cápsulas
Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de imatinib (sob a forma de mesilato).

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de imatinib (sob a forma de mesilato).

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

Cada cápsula contém 400 mg de imatinib (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 3 com cabeça amarelo claro e corpo amarelo claro com a impressão “50 mg” a tinta preta.

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 1 com cabeça laranja claro e corpo laranja claro com a impressão “100 mg” a tinta preta.

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 00 com cabeça e corpo laranja opaco com a impressão “400 mg” a tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imatinib Actavis está indicado para o tratamento de:

- doentes pediátricos diagnosticados de novo com leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (bcr-abl) (Ph+), para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de primeira linha.
- doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica.
- doentes adultos com LMC Ph+ na crise blástica.
- doentes adultos e pediátricos diagnosticados de novo com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia (LLA Ph+) integrado com quimioterapia.

- doentes adultos com LLA Ph+ recorrente ou refratária em monoterapia.
- doentes adultos com síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas (MDS/MPD) associadas com re-arranjos do gene do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR).
- doentes adultos com síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica com rearranjo FIP1L1-PDGFR.

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

Imatinib Actavis está indicado para:

- o tratamento de doentes adultos com dermatofibrossarcoma protuberans não resseccionáveis (DFSP) e doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia.

Em doentes adultos e pediátricos, a eficácia de imatinib baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevivência sem progressão da doença na LMC, em taxas de resposta hematológica e citogenética na LLA Ph+, MDS/MPD, nas taxas de resposta hematológica na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e em taxas de resposta objetiva em doentes adultos com DFSP. A experiência com imatinib em doentes com MDS/MPD associadas com rearranjos do gene PDGFR é muito limitada (ver secção 5.1). Não há ensaios clínicos controlados demonstrativos de benefício clínico ou aumento da sobrevivência para estas doenças.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Posologia para LMC em doentes adultos

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

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

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

Posologia para LMC em doentes pediátricos

A posologia em crianças deverá ser estabelecida com base na superfície corporal (mg/m^2). Em crianças com LMC em fase crónica ou em fase avançada, é recomendada a administração da dose de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$

por dia (não exceder a dose total de 800 mg). O tratamento pode ser administrado como uma dose diária única ou, em alternativa, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações – uma de manhã e uma à noite. A posologia recomendada baseia-se, atualmente, num pequeno número de doentes pediátricos (ver secções 5.1 e 5.2). Não há experiência de tratamento de crianças de idade inferior a 2 anos.

O aumento da dose de 340 mg/m² por dia para 570 mg/m² por dia (não exceder uma dose total de 800 mg) pode ser considerado em crianças na ausência de reações adversas medicamentosas graves e neutropenia grave não relacionada com leucemia ou trombocitopenia nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (em qualquer altura), falha em alcançar uma resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento, falha em alcançar uma resposta citogenética após 12 meses de tratamento, ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética previamente alcançada. Os doentes devem ser monitorizados de perto após o escalonamento da dose dado o potencial das doses elevadas para um aumento da incidência de ocorrência de reações adversas.

Posologia para LLA Ph+ em doentes adultos

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

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

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

Posologia para LLA Ph+ em doentes pediátricos

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

Posologia para MDS/MPD

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

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

Posologia para síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

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

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

O tratamento deve continuar enquanto o doente beneficiar.

Posologia para DFPS

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

Ajuste da dose para reações adversas

Reações adversas não-hematológicas

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

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

Reações adversas hematológicas

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

Ajustes da dose para a neutropenia e trombocitopenia:

Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (dose inicial 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave).
MDS/MPD (dose inicial 400 mg) Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (na dose de 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 300 mg
Crianças com LMC em fase crónica (na dose de 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 260 mg/m ² .
LMC na crise blástica e LLA Ph+ (dose inicial 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ e/ou	1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula).

	plaquetas < $10 \times 10^9/L$	2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de imatinib para 400 mg. 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para 300 mg. 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper imatinib até $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e, depois, reiniciar o tratamento com 300 mg.
Crianças com LMC em fase acelerada e crise blástica (dose inicial $340 \text{ mg}/m^2$)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $10 \times 10^9/L$	1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de imatinib para $260 \text{ mg}/m^2$. 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para $200 \text{ mg}/m^2$. 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper imatinib até $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e, depois, reiniciar o tratamento com $200 \text{ mg}/m^2$.
DFSP (numa dose 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib com 600 mg. 3. No caso de recorrência de ANC < $1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 400 mg.
ANC = Contagem absoluta de neutrófilos ^a ocorrendo após, pelo menos, 1 mês de tratamento		

Populações especiais

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

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

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

Classificação da disfunção hepática:

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

ULN = limite superior do intervalo padrão

AST = aspartato aminotransferase

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

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

Modo de administração

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

Para os doentes (crianças) que não sejam capazes de engolir as cápsulas, o seu conteúdo pode ser dissolvido num copo de água sem gás ou sumo de maçã. Uma vez que estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva e o risco potencial para o feto humano é desconhecido, as mulheres em idade fértil que abram as cápsulas devem ser aconselhadas a ter cuidado com o conteúdo e evitar o contato com os olhos, pele ou inalação (ver secção 4.6). As mãos devem ser lavadas imediatamente após a manipulação da abertura das cápsulas.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando imatinib é administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas. Recomenda-se precaução quando se toma imatinib com inibidores da protease, antifúngicos azóis, alguns macrólidos (ver secção 4.5), substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, borteomib, docetaxel, quinidina) ou varfarina e outros derivados cumarínicos (ver secção 4.5).

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

Hipotiroidismo

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

Hepatotoxicidade

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

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

Retenção de fluidos

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

Doentes com doença cardíaca

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

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

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

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

Hemorragia gastrointestinal

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

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

Síndrome de lise tumoral

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

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte. Antes de iniciarem o tratamento com Imatinib Actavis os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para Hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com Imatinib Actavis devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Fototoxicidade

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

Microangiopatia trombótica

Os inibidores das tirosinacinas (TCI) BCR-ABL têm sido associados com microangiopatia trombótica

(MAT), incluindo relatos de casos individuais para Imatinib Actavis (ver secção 4.8). Se os achados laboratoriais ou clínicos associados com MAT ocorrerem num doente a tomar Imatinib Actavis, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser completada uma avaliação detalhada para MAT, incluindo atividade ADAMTS13 e determinação de anticorpo anti-ADAMTS13. Se o anticorpo anti-ADAMTS13 estiver elevado, conjuntamente com baixa atividade ADAMTS13, o tratamento com Imatinib Actavis não deve ser retomado.

Exames laboratoriais

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

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

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

O tratamento a longo prazo com o imatinib pode estar associado a uma diminuição clinicamente significativa da função renal. A função renal deve, portanto, ser avaliada antes do início do tratamento com imatinib e monitorizada rigorosamente durante o tratamento, com especial atenção para os doentes que apresentem fatores de risco para a disfunção renal. Se for observada disfunção renal, deve ser prescrito tratamento adequado de acordo com as normas de orientação clínica.

População pediátrica

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

Excipiente(s)

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem **aumentar** as concentrações plasmáticas de imatinib:

As substâncias que inibem a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (por ex. inibidores da protease tais como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azóis incluindo cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; alguns macrólidos tais

como eritromicina, claritromicina e telitromicina) podem diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de imatinib. Houve um aumento significativo na exposição ao imatinib (a C_{max} e a AUC médias do imatinib aumentaram em 26% e 40%, respectivamente) em indivíduos saudáveis quando foi coadministrado com uma dose única de cetoconazole (um inibidor da CYP3A4). Devem ser tomadas precauções quando se administra imatinib com inibidores da família da CYP3A4.

Substâncias ativas que podem **diminuir** as concentrações plasmáticas de imatinib:

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

Substâncias ativas cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo imatinib

O imatinib aumenta a C_{max} e a AUC da simvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respectivamente, indicando uma inibição da CYP3A4 pelo imatinib. Como tal, é recomendada precaução quando se administra imatinib com substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por ex. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel e quinidina). Imatinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4 (por ex. triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, determinados inibidores da redutase da HMG-CoA, i.e. estatinas, etc.).

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os doentes em fases avançadas de neoplasias podem ter numerosas condições médicas confusas que fazem com que a causalidade das reações adversas seja difícil de avaliar devido à variedade de sintomas

relacionados com a doença subjacente, com a sua progressão e com a coadministração de numerosos medicamentos.

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

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

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

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

Reações adversas

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

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

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

Tabela 1 Tabela resumo de reações adversas

Infeções e infestações	
<i>Pouco frequentes</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pneumonia ¹ , sinusite, celulite, infecções do trato respiratório superior, gripe, infecções do trato urinário, gastroenterite, sepsis
<i>Raros</i>	Infeções fúngicas
<i>Desconhecido</i>	Reativação da Hepatite B*
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
<i>Raros</i>	Síndrome de lise tumoral
<i>Desconhecido</i>	Hemorragia tumoral/necrose tumoral*
Doenças do sistema imunitário	
<i>Desconhecido</i>	Choque anafilático*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Muito frequentes</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frequentes</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Pouco frequentes</i>	Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia
<i>Raros</i>	Anemia hemolítica, microangiopatia trombótica
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	Anorexia
<i>Pouco frequentes</i>	Hipocaliemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatriemia
<i>Raros</i>	Hipercaliemia, hipomagnesiemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	Insónia
<i>Pouco frequentes</i>	Depressão, diminuição da libido, ansiedade
<i>Raros</i>	Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	
<i>Muito frequentes</i>	Cefaleias ²
<i>Frequentes</i>	Tonturas, parestesias, perturbações do paladar, hipoestesia
<i>Pouco frequentes</i>	Enxaqueca, sonolência, síncope, neuropatia periférica, diminuição da memória, ciática, síndrome de perna dormente, tremor, hemorragia cerebral
<i>Raros</i>	Aumento da pressão intracraniana, convulsões, neurite ótica
<i>Desconhecido</i>	Edema cerebral*
Afeções oculares	
<i>Frequentes</i>	Edema da pálpebra, aumento da secreção de lágrimas, hemorragia conjuntival, conjuntivite, secura ocular, visão turva
<i>Pouco frequentes</i>	Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia esclerótica, hemorragia retinal, blefarite, edema macular
<i>Raros</i>	Cataratas, glaucoma, papiloedema
<i>Desconhecido</i>	Hemorragia vítrea*
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Pouco frequentes</i>	Vertigens, acufeno, perda de audição
Cardiopatias	
<i>Pouco frequentes</i>	Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar

<i>Raros</i>	Arritmia, fibrilhação auricular, paragem cardíaca, enfarte do miocárdio, angina de peito, derrame pericárdico
<i>Desconhecido</i>	Pericardite*, tamponamento cardíaco*
Vasculopatias⁴	
<i>Frequentes</i>	Rubor, hemorragia
<i>Pouco frequentes</i>	Hipertensão, hematoma, hematoma subdural, arrefecimento das extremidades, hipotensão, fenómeno de Raynaud
<i>Desconhecido</i>	Trombose/embolismo*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Frequentes</i>	Dispneia, epistaxe, tosse
<i>Pouco frequentes</i>	Derrame pleural ⁵ , dor faringolaríngea, faringite
<i>Raros</i>	Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Desconhecido</i>	Insuficiência respiratória aguda ^{11*} , doença pulmonar intersticial*
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	Náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, dor abdominal ⁶
<i>Frequentes</i>	Flatulência, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, obstipação, boca seca, gastrite
<i>Pouco frequentes</i>	Estomatite, ulceração oral, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructação, melenas, esofagite, ascite, úlcera gástrica, hematemese, xerostomia, disfagia, pancreatite
<i>Raros</i>	Colite, íleos, doença inflamatória intestinal
<i>Desconhecido</i>	Obstrução intestinal/íleos*, perfuração gastrointestinal*, diverticulite*, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE)*
Afeções hepatobiliares	
<i>Frequentes</i>	Aumento das enzimas hepáticas
<i>Pouco frequentes</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia
<i>Raros</i>	Insuficiência hepática ⁸ , necrose hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Muito frequentes</i>	Edema periorbitário, dermatite/eczema/erupções cutâneas
<i>Frequentes</i>	Prurido, edema da face, pele seca, eritema, alopecia, suores noturnos, reações de fotossensibilidade
<i>Pouco frequentes</i>	Erupção cutânea pustular, contusão, aumento da sudação, urticária, equimose, aumento de tendência para hematomas, hipotricose, hipopigmentação da pele, dermatite exfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquias, psoríase, púrpura, hiperpigmentação cutânea, erupções bolhosas
<i>Raros</i>	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vasculite leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP)
<i>Desconhecido</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar*, queratose liquenóide*, líquen plano*, necrólise epidérmica tóxica*, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)*, pseudoporfíria*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Muito frequentes</i>	Espasmos e câibras musculares, dor musculoesquelética incluindo mialgia ⁹ , artralgia, dor óssea ¹⁰
<i>Frequentes</i>	Edema das articulações
<i>Pouco frequentes</i>	Endurecimento muscular e articular
<i>Raros</i>	Fraqueza muscular, artrite, rabdomiólise/miopatia
<i>Desconhecido</i>	Necrose avascular/necrose da anca*, atraso do crescimento em crianças*
Doenças renais e urinárias	

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

- * Estes tipos de reações foram notificadas principalmente durante a experiência pós-comercialização de imatinib. Estas incluem notificações espontâneas, bem como efeitos adversos graves em estudos a decorrer, programas de expansão de acesso, estudos de farmacologia clínica e estudos exploratórios em indicações não aprovadas. Como estas reações são notificadas a partir de uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar de forma fiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao imatinib.
- 1 Foi notificada mais frequentemente pneumonia em doentes com LMC transformada e em doentes com GIST.
 - 2 As cefaleias foram mais frequentes em doentes com GIST.
 - 3 Numa base de doente-ano, foram mais frequentemente observados acontecimentos cardíacos incluindo insuficiência cardíaca congestiva em doentes com LMC transformada do que em doentes com LMC crónica.
 - 4 O rubor foi mais frequente em doentes com GIST e as hemorragias (hematomas, hemorragias) foram mais frequentes em doentes com GIST e com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC).
 - 5 Foi notificado derrame pleural com maior frequência em doentes com GIST e em doentes com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC) do que em doentes com LMC crónica.
 - 6+7 Dor abdominal e hemorragia gastrointestinal foram mais frequentemente observadas em doentes com GIST.
 - 8 Foram notificados alguns casos fatais de insuficiência hepática e de necrose hepática.
 - 9 Após comercialização tem sido observada dor musculoesquelética durante o tratamento com imatinib ou após a interrupção do tratamento.
 - 10 Dor musculoesquelética e acontecimentos relacionados foram mais frequentemente observados em doentes com LMC do que em doentes com GIST.
 - 11 Foram notificados casos fatais, infeções graves, neutropenia grave e outras condições concomitantes graves em doentes com doença avançada.

Alterações nos testes laboratoriais:

Hematológicas

Em doentes com LMC, as citopenias, particularmente neutropenia e trombocitopenia, foram um resultado consistente em todos os estudos, sugerindo uma frequência superior em doses elevadas ≥ 750 mg (estudo

de fase I). No entanto, a ocorrência de citopenias também foi claramente dependente da fase da doença. Em doentes em crise blástica e em fase acelerada, a frequência de neutropenias ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) e trombocitopenias (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) de grau 3 ou 4 foi 4 a 6 vezes superior (59–64% e 44–63% para a neutropenia e trombocitopenia, respetivamente), comparativamente a doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica (16,7% para a neutropenia e 8,9% para a trombocitopenia). Em doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica, foram observadas neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) e trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) de grau 4 em 3,6% e $< 1\%$ dos doentes, respetivamente. A duração média dos episódios neutropénicos e trombocitopénicos variou, geralmente, entre 2 a 3 semanas e entre 3 a 4 semanas, respetivamente. Estes efeitos podem ser tratados, habitualmente, quer com uma redução da dose, quer com uma interrupção do tratamento com imatinib mas podem, em casos raros, levar a interrupção permanente do tratamento. Em doentes pediátricos com LMC as toxicidades observadas mais frequentemente foram as citopenias de grau 3 ou 4 envolvendo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Estas ocorreram geralmente durante os primeiros meses de tratamento.

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

Parâmetros bioquímicos

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reativação da Hepatite B

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

População adulta

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL, código ATC: L01EA01

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

O imatinib é também um inibidor dos recetores da tirosinacina para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), PDGF-R, e inibe os efeitos celulares mediados pelos PDGF e SCF. A ativação constitutiva do recetor de PDGF ou das proteínas tirosina cinase Abl como consequência da fusão de diversas proteínas conjugadas ou da produção constitutiva de PDGF têm sido implicadas na patogénese de MDS/MPD, síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e DFSP. O imatinib inibe a sinalização e a proliferação de células desencadeada pela desregulação do PDGFR e da atividade da cinase Abl.

Estudos clínicos na leucemia mieloide crónica

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

Foi realizado um grande estudo internacional, aberto, não controlado, de fase II em doentes com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) com LMC numa fase crítica blástica da doença. Além disso, foram tratadas crianças em dois ensaios de fase I (em doentes com LMC ou leucemia aguda Ph+) e uma num ensaio de fase II.

No estudo clínico, 38% dos doentes tinham ≥ 60 anos de idade e 12% dos doentes tinham ≥ 70 anos de idade.

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

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, notificada como resposta hematológica completa, não evidência de leucemia (isto é, ausência de blastos na medula e no sangue, mas sem uma recuperação total do sangue periférico como para as respostas completas), ou retorno à LMC em fase crónica. Neste estudo, 31% dos doentes atingiram uma resposta hematológica (36% não tratados anteriormente e 22% em doentes tratados anteriormente) (Tabela 2). A taxa de resposta também foi mais elevada nos doentes tratados com 600 mg (33%) quando comparados com os doentes tratados com 400 mg (16%, $p=0,0220$). A estimativa atual da sobrevivência média dos doentes não tratados e tratados anteriormente foi 7,7 e 4,7 meses, respetivamente.

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

Tabela 2 Resposta em estudo na LMC em adultos

	Estudo 0102 Dados aos 38 meses Crise blástica mieloide (n=260)
% de doentes (IC _{95%})	
Resposta hematológica ¹	31% (25,2–36,8)
Resposta hematológica completa (RHC)	8%
Não evidência de leucemia (NEL)	5%
Retorno à fase crônica (RFC)	18%
Resposta citogenética <i>major</i> ²	15% (11,2–20,4)
Completa	7%
(Confirmada ³) [IC 95%]	(2%) [0,6–4,4]
Parcial	8%
¹Critérios para a resposta hematológica (todas as respostas a ser confirmadas após ≥ 4 semanas): CHR: No estudo 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/L, plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L, ausência de blastos no sangue, blastos da MO < 5%, ausência de doença extramedular] NEL: Mesmos critérios que a CHR mas ANC ≥ 1 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L RTC: < 15% blastos MO e SP, < 30% blastos+promielócitos na MO e SP, < 20% basófilos no SP, ausência de doença extramedular para além da esplênica e hepática. MO = medula óssea, SP = sangue periférico ²Critérios para a resposta citogenética: Uma resposta <i>major</i> combina as respostas completa e parcial: completa (0% metafases Ph+), parcial (1–35%). ³ Resposta citogenética completa confirmada através de segunda avaliação citogenética da medula óssea, realizada pelo menos um mês após o estudo inicial na medula óssea.	

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

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

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

Ensaio clínico em LLA Ph+

LLA Ph+ diagnosticado de novo: Num estudo controlado (ADE10) de imatinib versus a quimioterapia de indução em 55 doentes diagnosticados de novo, com 55 anos ou mais, o imatinib utilizado em monoterapia induziu uma taxa de resposta hematológica significativamente maior que a quimioterapia (96,3% vs 50%; $p=0,0001$). Quando o tratamento de salvação com imatinib foi administrado em doentes que não responderam ou que responderam pouco à quimioterapia, resultou que em 9 doentes (81,8%) num total de 11 alcançaram uma resposta hematológica completa. Este efeito clínico foi associado a uma redução mais elevada das transcrições bcr-abl em doentes tratados com imatinib comparativamente com o braço da quimioterapia após 2 semanas de tratamento ($p=0,02$). Todos os doentes receberam imatinib e quimioterapia de consolidação (ver Tabela 3) após indução e os níveis de transcrições bcr-abl foram idênticos nos dois braços na 8ª semana. Como previsto com base no desenho do estudo, não se observaram diferenças na duração de remissão, sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, contudo os doentes com resposta molecular completa e permanecendo na doença residual mínima obtiveram melhores resultados tanto na duração de remissão ($p=0,01$) como na sobrevivência sem doença ($p=0,02$).

Os resultados observados numa população de 211 doentes LLA Ph+ diagnosticados de novo em quatro ensaios clínicos não controlados (AAU02, ADE04, AJP01 e AUS01) são consistentes com os resultados acima descritos.

O imatinib em associação com a quimioterapia de indução (ver Tabela 3) originou uma taxa de resposta hematológica completa de 93% (147 de 158 doentes avaliados) e uma taxa de resposta citogénica maior de 90% (19 em 21 doentes avaliados). A taxa de resposta molecular completa foi de 48% (49 de 102 doentes avaliados). A sobrevivência livre de doença (DFS) e a sobrevivência global (OS) excedeu constantemente 1 ano e foi superior ao controlo histórico (DFS $p<0,001$, OS $p<0,0001$) em 2 estudos (AJP01 e AUS01).

Tabela 3 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib

Estudo ADE10	
Pré-fase	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, dia 1
Remissão de indução	DEX 10 mg/m ² oral, dias 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dias 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), dias 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) dia 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dias 22-25, 29-32
Tratamento de consolidação I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dias 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dias 1-20
Tratamento de consolidação II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5
Estudo AAU02	

Tratamento de indução (<i>de novo</i> LLA Ph+)	Daunorrubicina 30 mg/m ² i.v., dias 1-3, 15-16; VCR 2 mg dose total i.v., dias 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dias 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² oral, dias 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, dias 1-28; MTX 15 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22
Consolidação (<i>de novo</i> LLA Ph+)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), dias 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dia 1
Estudo ADE04	
Pré-fase	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1
Tratamento de indução I	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; VCR 2 mg i.v., dias 6, 13, 20; Daunorrubicina 45 mg/m ² i.v., dias 6-7, 13-14
Tratamento de indução II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dias 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dias 26-46
Tratamento de consolidação	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; Vindesina 3 mg/m ² i.v., dia 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dia 1; Etoposido 250 mg/m ² i.v. (1 h) dias 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dia 5
Estudo AJP01	
Tratamento de indução	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dia 1; Daunorrubicina 60 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-3; Vincristina 1,3 mg/m ² i.v., dias 1, 8, 15, 21; Prednisolona 60 mg/m ² /dia oral
Tratamento de consolidação	Sequência alternante de quimioterapia: quimioterapia de regimes de alta dose com MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dia 1, e Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dias 2-3, para 4 ciclos
Manutenção	VCR 1,3 g/m ² i.v., dia 1; Prednisolona 60 mg/m ² oral, dias 1-5
Estudo AUS01	
Tratamento de indução-consolidação	Regime hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dias 1-3; Vincristina 2 mg i.v., dias 4, 11; Doxorrubicina 50 mg/m ² i.v. (24 h), dia 4; DEX 40 mg/dia em dias 1-4 e 11-14, alternado com MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dia 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dias 2-3 (total de 8 sequências)
Manutenção	VCR 2 mg i.v. mensalmente durante 13 meses; Prednisolona 200 mg oral, 5 dias em cada mês durante 13 meses
Todos os regimes de tratamento incluem a administração de esteroides para profilaxia do SNC.	

Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: teniposido; VCR: vincristina; IDA: idarrubicina; i.v.: via intravenosa

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

Tabela 4 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib no estudo I2301

Bloco de consolidação 1 (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 1-5 Ifosfamido (1,8 g/m ² /dia, IV): dias 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose q3h, x 8 doses/dia, IV): dias 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 6-15 ou até ANC > 1500 pós nadir IT Metotrexato (ajustado à idade): dia 1 APENAS Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dia 8, 15
Bloco de consolidação 2 (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dia 1 ARA-C (3 g/m ² /dose q 12 h x 4, IV): dias 2 e 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 4-13 ou até ANC > 1500 pós nadir
Bloco de reindução 1 (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 8, e 15 DAUN (45 mg/m ² /dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12h x 4 doses, IV): dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-7 e 15-21
Bloco de intensificação 1 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): dia 44
Bloco de reindução 2	VCR (1.5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 8 e 15

(3 semanas)	DAUN (45 mg/m ² /dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12h x 4 doses, iv): Dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-7 e 15-21
Bloco de intensificação 2 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): dia 44
Manutenção (Ciclos de 8 semanas) Ciclos 1–4	MTX (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 8-28 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dias 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dias 29-33 MESNA IV dias 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 34-43
Manutenção (Ciclos de 8 semanas) Ciclo 5	Irradiação craniana (Apenas bloco 5) 12 Gy em 8 frações para todos os doentes que são CNS1 e CNS2 ao diagnóstico 18 Gy em 10 frações para doentes que são CNS3 ao diagnóstico VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 11-56 (Suspender 6-MP durante os 6-10 dias de irradiação craniana no dia 1 do Ciclo 5. Iniciar 6-MP no 1º dia após finalização da irradiação craniana.) Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenção (Ciclos de 8 semanas) Ciclos 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 1-56 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

O estudo AIT07 foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado de fase II/III que incluiu 128 doentes (1

a < 18 anos) tratados com imatinib em associação com quimioterapia. Os dados de segurança deste estudo parecem estar em linha com o perfil de segurança de imatinib em doentes com LLA Ph+.

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

Ensaio Clínico em MSD/MPD

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

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

Para além disso, foram notificados outros 24 doentes com MDS/MPD em 13 publicações. 21 doentes foram tratados com imatinib 400 mg por dia, enquanto os outros 3 doentes receberam doses inferiores. Em onze doentes foi detetado re-arranjo do gene PDGFR, 9 dos quais atingiram CHR e 1 PHR. A idade destes doentes variou entre 2 a 79 anos. Numa publicação recente, informação atualizada sobre 6 destes 11 doentes revelou que todos estes doentes se mantinham em remissão citogenética (intervalo 32-38 meses). A mesma publicação relatou dados de seguimento de longa duração de 12 doentes com MDS/MPD com re-arranjo do gene PDGFR (5 doentes do estudo B2225). Estes doentes receberam imatinib durante um período médio de 47 meses (intervalo 24 dias – 60 meses). Em 6 destes doentes, o seguimento excede agora os 4 anos. Onze doentes atingiram rapidamente CHR; dez tiveram resolução completa das anomalias genéticas e uma diminuição ou desaparecimento de fusão transcriptase, medida por RT-PCR. As respostas hematológicas e citogenéticas foram mantidas por um período médio de 49 meses (intervalo 19-60) e 47 meses (intervalo 16-59), respetivamente. A sobrevivência global é de 65 meses desde o diagnóstico (intervalo 25-234). A administração de imatinib a doentes sem translocação genética não resulta geralmente em melhoria.

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

Ensaaios clínicos na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

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

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

Ensaaios clínicos em DFSP

Foi realizado um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, em fase aberta (estudo B2225) que incluiu 12 doentes com DFSP tratados com imatinib 800 mg por dia. A idade dos doentes com DFSP variou entre 23 a 75 anos, o DFSP era metastático, recorrente localmente após a primeira cirurgia de ressecção e considerado não suscetível a outras cirurgias de ressecção no momento de entrada para o ensaio. Dos 12 doentes incluídos, 9 responderam, um completamente e 8 parcialmente. Três dos respondedores parciais foram subsequentemente considerados livres de doença pela cirurgia. A mediana da duração do tratamento no estudo B2225 foi 6,2 meses, com uma duração máxima de 24,3 meses. Outros 6 doentes com DFSP, com idades entre 18 meses e 49 anos, tratados com imatinib foram comunicados em 5 casos relato publicados. Os doentes adultos reportados na literatura publicada foram tratados com 400 mg (4 casos) ou 800 mg (1 caso) de imatinib por dia. Cinco (5) dos doentes responderam, 3 completamente e 2 parcialmente. A mediana da duração do tratamento na literatura publicada variou entre 4 semanas e mais que 20 meses. A translocação t(17:22) [q22;q13], ou o produto do gene, esteve presente em quase todos os respondedores ao tratamento com imatinib.

Não existem ensaios controlados em doentes pediátricos com DFSP. Cinco (5) doentes com DFSP e com re-arranjos do gene PDGFR foram descritos em 3 publicações. Estes doentes apresentavam idades entre os

recém nascidos e os 14 anos e o imatinib foi administrado em doses de 50 mg por dia ou de 400 a 520 mg/m² por dia. Todos os doentes atingiram resposta parcial e/ou completa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética do imatinib

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

In vitro, o imatinib mostrou ser um inibidor competitivo de marcadores do CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4/5. Os valores de K_i em microssomas hepáticos humanos foram 27, 7,5 e 7,9 µmol/l, respetivamente. As concentrações plasmáticas máximas do imatinib em doentes são de 2–4 µmol/l, consequentemente, é possível a inibição de fármacos cujo metabolismo seja mediado pela CYP2D6 e/ou CYP3A4/5 e que sejam administrados concomitantemente. O imatinib não interferiu com a biotransformação do 5-fluorouracilo, mas inibiu o metabolismo do paclitaxel devido a inibição competitiva da CYP2C8 (K_i = 34,7 µM). Este valor de K_i é muito superior aos níveis plasmáticos expectáveis nos doentes, consequentemente, não se prevê a ocorrência de interação devido a administração concomitante de 5-fluorouracilo ou paclitaxel e imatinib.

Eliminação

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

Farmacocinética plasmática

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

Farmacocinética da população

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

Farmacocinética na população pediátrica

Tal como em doentes adultos, em estudos de fase I e fase II o imatinib foi rapidamente absorvido após administração oral em doentes pediátricos. Após administração de doses de 260 e 340 mg/m² por dia foi obtida uma exposição similar à obtida em adultos, após administração de doses de 400 e 600 mg/m², respetivamente. A comparação da AUC₍₀₋₂₄₎ no dia 8 e no dia 1, nos doentes tratados com a dose de 340 mg/m² por dia, revelou um fator de acumulação de 1,7, após administração reiterada de doses diárias únicas.

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

Compromisso funcional dos órgãos

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, ocorreu corrimento vaginal avermelhado no grupo tratado com 45 mg/kg por dia, por via oral, em ambos os dias 14 e 15 de gestação. Neste mesmo grupo, o número de nados-mortos e de crias com morte pós-parto, entre os dias 0 e 4 aumentou. Ainda para este

grupo, ocorreu, na primeira geração, redução do peso corporal médio desde a nascença até à altura em que os animais foram sacrificados e diminuição do número de crias que atingiram os critérios para separação prepucial. A fertilidade desta primeira geração não foi afetada, tendo sido detetado aumento do número de reabsorções e diminuição do número de fetos viáveis nos animais tratados com a dose de 45 mg/kg por dia. O nível para ausência de efeitos tóxicos observados (NOEL) maternos e para a primeira geração foi a dose de 15 mg/kg por dia (um quarto da dose máxima no ser humano, 800 mg).

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

Não foram identificados novos órgãos alvo no estudo de toxicologia de desenvolvimento juvenil no rato (dia 10 a 70 pós-parto), relativamente aos órgãos alvo conhecidos em ratos adultos. No estudo de toxicologia juvenil, foram observados efeitos sobre o crescimento, atraso na abertura vaginal e separação prepucial em aproximadamente 0,3 a 2 vezes da exposição pediátrica média com a dose máxima recomendada de 340 mg/m². Além disso, observou-se mortalidade em animais jovens (próximo da fase de desmame) em aproximadamente 2 vezes da exposição pediátrica média com a dose máxima recomendada de 340 mg/m².

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Copovidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Sílica coloidal hidrofóbica

Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Hipromelose

Óxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Shellac

Óxido de ferro preto (E172)

Propilenoglicol

Solução de amônia

Hidróxido de potássio

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Copovidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Sílica coloidal hidrofóbica

Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Hipromelose

Óxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Shellac

Óxido de ferro preto (E172)

Propilenoglicol

Solução de amônia

Hidróxido de potássio

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Copovidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Sílica coloidal hidrofóbica

Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Hipromelose

Óxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

Tinta de impressão

Shellac Glaze-45%

Óxido de ferro preto (E172)

Propilenoglicol

Hidróxido de amônio 28%

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas

Blister Alu/PVC/Aclar. Um blister contém 10 cápsulas.

As embalagens contêm 30 ou 90 cápsulas.

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

Blister Alu/PVC/Aclar. Um blister contém 8 ou 10 cápsulas.

As embalagens contêm 24, 48, 60, 96, 120 ou 180 cápsulas.

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

Blister Alu/PVC/Aclar. Um blister contém 10 cápsulas.

As embalagens contêm 10, 30, 60 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento da abertura das cápsulas por mulheres com potencial para engravidar

Dado que os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, e o risco potencial para o feto humano é desconhecido, as mulheres com potencial para engravidar que abram as cápsulas devem ser alertadas para manusear o conteúdo com precaução e evitar o contacto com a pele ou os olhos ou a inalação (ver secção 4.6). As mãos devem ser lavadas imediatamente após a abertura das cápsulas.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islândia

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

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

Data da primeira autorização: 17 de abril de 2013

Data da última renovação: 8 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película
Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de imatinib (sob a forma de mesilato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 0,19 mg de lecitina (soja) (E322)

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 0,75 mg de lecitina (soja) (E322)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película redondo, com 9,2 mm de diâmetro, biconvexo, amarelo escuro a acastanhado, gravado com o logótipo da empresa de um lado e "36", com uma ranhura no outro lado. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película oval, com 18,6 x 6,6 mm, biconvexo, amarelo escuro a acastanhado, gravado com o logótipo da empresa de um lado e "37", com uma ranhura no outro lado. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imatinib Actavis está indicado para o tratamento de:

- doentes pediátricos diagnosticados de novo com leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (bcr-abl) (Ph+), para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de primeira linha.
- doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica.
- doentes adultos com LMC Ph+ na crise blástica.

- doentes adultos e pediátricos diagnosticados de novo com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia (LLA Ph+) integrado com quimioterapia.
- doentes adultos com LLA Ph+ recorrente ou refratária em monoterapia.
- doentes adultos com síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas (MDS/MPD) associadas com re-arranjos do gene do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR).
- doentes adultos com síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica com rearranjo FIP1L1-PDGFR.

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

Imatinib Actavis está indicado para:

- o tratamento de doentes adultos com dermatofibrossarcoma protuberans não ressecionáveis (DFSP) e doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia.

Em doentes adultos e pediátricos, a eficácia de Imatinib Actavis baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevivência sem progressão da doença na LMC, em taxas de resposta hematológica e citogenética na LLA Ph+, MDS/MPD, nas taxas de resposta hematológica na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e em taxas de resposta objetiva em doentes adultos com DFSP. A experiência com imatinib em doentes com MDS/MPD associadas com rearranjos do gene PDGFR é muito limitada (ver secção 5.1). Não há ensaios clínicos controlados demonstrativos de benefício clínico ou aumento da sobrevivência para estas doenças.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Posologia para LMC em doentes adultos

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

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

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

Posologia para LMC em doentes pediátricos

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

O aumento da dose de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ por dia para $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ por dia (não exceder uma dose total de 800 mg) pode ser considerado em crianças na ausência de reações adversas medicamentosas graves e neutropenia grave não relacionada com leucemia ou trombocitopenia nas seguintes circunstâncias: progressão da doença (em qualquer altura), falha em alcançar uma resposta hematológica satisfatória após pelo menos 3 meses de tratamento, falha em alcançar uma resposta citogenética após 12 meses de tratamento, ou perda de uma resposta hematológica e/ou citogenética previamente alcançada. Os doentes devem ser monitorizados de perto após o escalonamento da dose dado o potencial das doses elevadas para um aumento da incidência de ocorrência de reações adversas.

Posologia para LLA Ph+ em doentes adultos

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

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

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

Posologia para LLA Ph+ em doentes pediátricos

A dose para crianças deve ser calculada com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose recomendada é de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ por dia para crianças com LLA Ph+ (não excedendo a dose total de 600 mg).

Posologia para MDS/MPD

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

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

Posologia para síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

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

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

O tratamento deve continuar enquanto o doente beneficiar.

Posologia para DFPS

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

Ajuste da dose para reações adversas

Reações adversas não-hematológicas

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

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

Reações adversas hematológicas

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

Ajustes da dose para a neutropenia e trombocitopenia:

Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (dose inicial 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave).
MDS/MPD (dose inicial 400 mg) Síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica (na dose de 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 300 mg
Crianças com LMC em fase crónica (na dose de 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib na dose anterior (i.e. antes da reação adversa grave). 3. No caso de recorrência de ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 260 mg/m ² .

LMC na crise blástica e LLA Ph+ (dose inicial 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $10 \times 10^9/L$	1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de imatinib para 400 mg. 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para 300 mg. 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper imatinib até $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e, depois, reiniciar o tratamento com 300 mg.
Crianças com LMC em fase acelerada e crise blástica (dose inicial 340 mg/m^2)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $10 \times 10^9/L$	1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, reduzir a dose de imatinib para 260 mg/m^2. 3. Se a citopenia persistir durante 2 semanas, reduzir ainda mais para 200 mg/m^2. 4. Se a citopenia persistir durante 4 semanas e ainda não estiver relacionada com a leucemia, interromper imatinib até $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e, depois, reiniciar o tratamento com 200 mg/m^2.
DFSP (numa dose 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $50 \times 10^9/L$	1. Interromper imatinib até $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Reiniciar o tratamento com imatinib com 600 mg. 3. No caso de recorrência de $ANC < 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas < $50 \times 10^9/L$, repetir o passo 1 e reiniciar imatinib numa dose reduzida de 400 mg.
ANC = Contagem absoluta de neutrófilos ^a ocorrendo após, pelo menos, 1 mês de tratamento		

Populações especiais

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

A segurança e eficácia de imatinib em crianças com menos de 18 anos de idade, com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica não foi estabelecida em ensaios

clínicos. Os dados publicados atualmente disponíveis encontram-se resumidos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

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

Classificação da disfunção hepática:

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

ULN = limite superior do intervalo padrão

AST = aspartato aminotransferase

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

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

Modo de administração

Para dosagens de 400 mg e superiores (ver posologia recomendada acima) está disponível um comprimido de 400 mg (não divisível).

Para dosagens diferentes de 400 mg e 800 mg (ver posologia recomendada acima) está disponível um comprimido divisível de 100 mg.

A dose prescrita deve ser administrada oralmente com a refeição e um copo grande de água, de forma a minimizar o risco de irritação gastrointestinal. As doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas uma vez por dia, enquanto as doses de 800 mg devem ser administradas em tomas de 400 mg 2 vezes por dia, de manhã e à noite.

Para os doentes que não sejam capazes de engolir os comprimidos revestidos por película, os comprimidos podem ser dissolvidos num copo de água sem gás ou sumo de maçã. O número necessário de comprimidos deve ser colocado no volume apropriado de bebida (cerca de 50 ml para um comprimido de 100 mg, e 200 ml para um comprimido de 400 mg) e agitar-se com uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a completa desintegração do comprimido(s).

4.3 Contraindicações

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

Hipersensibilidade à soja ou a amendoins.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando imatinib é administrado concomitantemente com outros medicamentos, há potencial para interações medicamentosas. Recomenda-se precaução quando se toma imatinib com inibidores da protease, antifúngicos azóis, alguns macrólidos (ver secção 4.5), substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) ou varfarina e outros derivados cumarínicos (ver secção 4.5).

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

Hipotiroidismo

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

Hepatotoxicidade

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

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

Retenção de fluidos

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

Doentes com doença cardíaca

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

Em doentes com a síndrome hipereosinofílica (SHE) com infiltração oculta de células SHE no miocárdio, verificaram-se casos isolados de choque cardiogénico/disfunção ventricular esquerda em associação com a desgranulação de células SHE ao início do tratamento com imatinib. Esta situação foi notificada como sendo reversível com a administração de esteroides sistémicos, com medidas de suporte à circulação e suspensão temporária de imatinib. Como foram notificados acontecimentos adversos cardíacos pouco frequentes com imatinib, deve ser considerada uma avaliação cuidadosa do risco/benefício da terapêutica com imatinib na população com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica antes do início do tratamento.

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

Hemorragia gastrointestinal

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

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

Síndrome de lise tumoral

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

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinases BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte. Antes de iniciarem o tratamento com Imatinib Actavis os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para Hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com Imatinib Actavis devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Fototoxicidade

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

Microangiopatia trombótica

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

Exames laboratoriais

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

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

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

O tratamento a longo prazo com o imatinib pode estar associado com uma diminuição clinicamente significativa da função renal. A função renal deve, portanto, ser avaliada antes do início do tratamento com imatinib e monitorizada rigorosamente durante o tratamento, com especial atenção para os doentes que apresentem fatores de risco para a disfunção renal. Se for observada disfunção renal, deve ser prescrito tratamento adequado de acordo com as normas de orientação clínica.

População pediátrica

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

Excipientes

Lecitina (soja)

Este medicamento contém lecitina (soja). Os doentes que sejam alérgicos a amendoins ou a soja não podem usar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem **aumentar** as concentrações plasmáticas de imatinib:

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

Substâncias ativas que podem **diminuir** as concentrações plasmáticas de imatinib:

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

Substâncias ativas cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo imatinib:

O imatinib aumenta a C_{max} e a AUC da simvastatina (substrato da CYP3A4) em 2 e 3,5 vezes, respetivamente, indicando uma inibição da CYP3A4 pelo imatinib. Como tal, é recomendada precaução quando se administra imatinib com substratos da CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por ex. ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezumib, docetaxel e quinidina). Imatinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4 (por ex. triazolo-benzodiazepinas, bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, determinados inibidores da redutase da HMG-CoA, i.e. estatinas, etc.).

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

In vitro, o imatinib inibe a atividade da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 em concentrações semelhantes às que afetam a atividade da CYP3A4. O imatinib, em doses de 400 mg duas vezes por dia, teve um efeito inibitório sobre o metabolismo do metoprolol mediado pela CYP2D6, com as C_{max} e AUC

do metoprolol a aumentarem aproximadamente 23% (90% IC [1,16 1,30]). Não parecem ser necessários ajustes de dose quando o imatinib é coadministrado com substratos da CYP2D6; no entanto, recomenda-se precaução em caso de substratos da CYP2D6 com uma janela terapêutica estreita como o metoprolol. Deve ser considerada monitorização clínica em doentes tratados com metoprolol.

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Reações adversas diversas tais como derrame pleural, ascite, edema pulmonar, e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial podem ser descritas coletivamente como “retenção de líquidos”. Estas

reações podem geralmente ser tratadas com a interrupção temporária do tratamento com imatinib e com diuréticos e outras medidas apropriadas de cuidados de suporte. No entanto, algumas destas reações podem ser graves ou colocar em risco a vida e vários doentes com crise blástica morreram apresentando história clínica complexa de efusão pleural, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. Nos ensaios clínicos em doentes pediátricos não houve ocorrências particulares em termos de segurança.

Reações adversas

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

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

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

Tabela 1 Lista tabulada das reações adversas

Infeções e infestações	
<i>Pouco frequentes</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pneumonia ¹ , sinusite, celulite, infeções do trato respiratório superior, gripe, infeções do trato urinário, gastroenterite, sepsis
<i>Raros</i>	Infeções fúngicas
<i>Desconhecido</i>	Reativação da Hepatite B*
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
<i>Raros</i>	Síndrome de lise tumoral
<i>Desconhecido</i>	Hemorragia tumoral/necrose tumoral*
Doenças do sistema imunitário	
<i>Desconhecido</i>	Choque anafilático*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Muito frequentes</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frequentes</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Pouco frequentes</i>	Trombocitemia, linfopenia, depressão da medula óssea, eosinofilia, linfadenopatia
<i>Raros</i>	Anemia hemolítica, microangiopatia trombótica
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	Anorexia
<i>Pouco frequentes</i>	Hipocaliemia, aumento do apetite, hipofosfatemia, diminuição do apetite, desidratação, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatriemia
<i>Raros</i>	Hipercaliemia, hipomagnesiemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	Insónia
<i>Pouco frequentes</i>	Depressão, diminuição da libido, ansiedade
<i>Raros</i>	Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	
<i>Muito frequentes</i>	Cefaleias ²
<i>Frequentes</i>	Tonturas, parestesias, perturbações do paladar, hipoestesia

<i>Pouco frequentes</i>	Enxaqueca, sonolência, síncope, neuropatia periférica, diminuição da memória, ciática, síndrome de perna dormente, tremor, hemorragia cerebral
<i>Raros</i>	Aumento da pressão intracraniana, convulsões, neurite ótica
<i>Desconhecido</i>	Edema cerebral*
Afeções oculares	
<i>Frequentes</i>	Edema da pálpebra, aumento da secreção de lágrimas, hemorragia conjuntival, conjuntivite, secura ocular, visão turva
<i>Pouco frequentes</i>	Irritação ocular, dor ocular, edema orbital, hemorragia esclerótica, hemorragia retinal, blefarite, edema macular
<i>Raros</i>	Cataratas, glaucoma, papiloedema
<i>Desconhecido</i>	Hemorragia vítrea*
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Pouco frequentes</i>	Vertigens, acufeno, perda de audição
Cardiopatias	
<i>Pouco frequentes</i>	Palpitações, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raros</i>	Arritmia, fibrilhação auricular, paragem cardíaca, enfarte do miocárdio, angina de peito, derrame pericárdico
<i>Desconhecido</i>	Pericardite*, tamponamento cardíaco*
Vasculopatias⁴	
<i>Frequentes</i>	Rubor, hemorragia
<i>Pouco frequentes</i>	Hipertensão, hematoma, hematoma subdural, arrefecimento das extremidades, hipotensão, fenómeno de Raynaud
<i>Desconhecido</i>	Trombose/embolismo*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Frequentes</i>	Dispneia, epistaxe, tosse
<i>Pouco frequentes</i>	Derrame pleural ⁵ , dor faringolaríngea, faringite
<i>Raros</i>	Dor pleurítica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Desconhecido</i>	Insuficiência respiratória aguda ^{11*} , doença pulmonar intersticial*
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	Náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, dor abdominal ⁶
<i>Frequentes</i>	Flatulência, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, obstipação, boca seca, gastrite
<i>Pouco frequentes</i>	Estomatite, ulceração oral, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructação, melenas, esofagite, ascite, úlcera gástrica, hematemese, xerostomia, disfagia, pancreatite
<i>Raros</i>	Colite, íleos, doença inflamatória intestinal
<i>Desconhecido</i>	Obstrução intestinal/íleos*, perfuração gastrointestinal*, diverticulite*, ectasia vascular do antro gástrico (GAVE)*
Afeções hepatobiliares	
<i>Frequentes</i>	Aumento das enzimas hepáticas
<i>Pouco frequentes</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatite, icterícia
<i>Raros</i>	Insuficiência hepática ⁸ , necrose hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Muito frequentes</i>	Edema periorbitário, dermatite/eczema/erupções cutâneas
<i>Frequentes</i>	Prurido, edema da face, pele seca, eritema, alopecia, suores noturnos, reações de fotossensibilidade
<i>Pouco frequentes</i>	Erupção cutânea pustular, contusão, aumento da sudação, urticária, equimose, aumento de tendência para hematomas, hipotricose, hipopigmentação da pele,

	dermatite exfoliativa, onicoclase, foliculite, petéquias, psoríase, púrpura, hiperpigmentação cutânea, erupções bolhosas
<i>Raros</i>	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), descoloração das unhas, edema angioneurótico, erupção cutânea vesicular, eritema multiforme, vasculite leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP)
<i>Desconhecido</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar*, queratose liquenóide*, líquen plano*, necrólise epidérmica tóxica*, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*, pseudoporfiria*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Muito frequentes</i>	Espasmos e câibras musculares, dor musculoesquelética incluindo mialgia*, artralgia, dor óssea ¹⁰
<i>Frequentes</i>	Edema das articulações
<i>Pouco frequentes</i>	Endurecimento muscular e articular
<i>Raros</i>	Fraqueza muscular, artrite, rabdomiólise/miopatia
<i>Desconhecido</i>	Necrose avascular/anca*, atraso do crescimento em crianças*
Doenças renais e urinárias	
<i>Pouco frequentes</i>	Dor renal, hematuria, insuficiência renal aguda, aumento da frequência urinária
<i>Desconhecido</i>	Insuficiência renal crônica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>Pouco frequentes</i>	Ginecomastia, disfunção erétil, menorragia, menstruação irregular, disfunção sexual, dor nos mamilos, aumento da mama, edema escrotal
<i>Raros</i>	Corpo lúteo hemorrágico/ovário quístico hemorrágico
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Muito frequentes</i>	Retenção de fluidos e edema, fadiga
<i>Frequentes</i>	Fraqueza, pirexia, anasarca, arrepios, rigor
<i>Pouco frequentes</i>	Dor no peito, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	
<i>Muito frequentes</i>	Aumento de peso
<i>Frequentes</i>	Diminuição de peso
<i>Pouco frequentes</i>	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, aumento dos níveis sanguíneos de creatinina fosfocinase, aumento dos níveis sanguíneos da lactato desidrogenase, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina
<i>Raros</i>	Aumento dos níveis sanguíneos de amilase

* Estes tipos de reações foram notificadas principalmente durante a experiência pós-comercialização de imatinib. Estas incluem notificações espontâneas, bem como efeitos adversos graves em estudos a decorer, programas de expansão de acesso, estudos de farmacologia clínica e estudos exploratórios em indicações não aprovadas. Como estas reações são notificadas a partir de uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar de forma fiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao imatinib.

- 1 Foi notificada mais frequentemente pneumonia em doentes com LMC transformada e em doentes com GIST.
- 2 As cefaleias foram mais frequentes em doentes com GIST.
- 3 Numa base de doente-ano, foram mais frequentemente observados acontecimentos cardíacos incluindo insuficiência cardíaca congestiva em doentes com LMC transformada do que em doentes com LMC crónica.
- 4 O rubor foi mais frequente em doentes com GIST e as hemorragias (hematomas, hemorragias)

- foram mais frequentes em doentes com GIST e com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC).
- 5 Foi notificado derrame pleural com maior frequência em doentes com GIST e em doentes com LMC transformada (LMC-AP e LMC-BC) do que em doentes com LMC crónica.
- 6+7 Dor abdominal e hemorragia gastrointestinal foram mais frequentemente observadas em doentes com GIST.
- 8 Foram notificados alguns casos fatais de insuficiência hepática e de necrose hepática.
- 9 Após comercialização tem sido observada dor musculoesquelética durante o tratamento com imatinib ou após a interrupção do tratamento.
- 10 Dor musculoesquelética e acontecimentos relacionados foram mais frequentemente observados em doentes com LMC do que em doentes com GIST.
- 11 Foram notificados casos fatais, infeções graves, neutropenia grave e outras condições concomitantes graves em doentes com doença avançada.

Alterações nos testes laboratoriais:

Hematológicas

Em doentes com LMC, as citopenias, particularmente neutropenia e trombocitopenia, foram um resultado consistente em todos os estudos, sugerindo uma frequência superior em doses elevadas ≥ 750 mg (estudo de fase I). No entanto, a ocorrência de citopenias também foi claramente dependente da fase da doença. Em doentes em crise blástica e em fase acelerada, a frequência de neutropenias ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) e trombocitopenias (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) de grau 3 ou 4 foi 4 a 6 vezes superior (59–64% e 44–63% para a neutropenia e trombocitopenia, respetivamente), comparativamente a doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica (16,7% para a neutropenia e 8,9% para a trombocitopenia). Em doentes diagnosticados de novo com LMC em fase crónica, foram observadas neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) e trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) de grau 4 em 3,6% e $< 1\%$ dos doentes, respetivamente. A duração média dos episódios neutropénicos e trombocitopénicos variou, geralmente, entre 2 a 3 semanas e entre 3 a 4 semanas, respetivamente. Estes efeitos podem ser tratados, habitualmente, quer com uma redução da dose, quer com uma interrupção do tratamento com imatinib mas podem, em casos raros, levar a interrupção permanente do tratamento. Em doentes pediátricos com LMC as toxicidades observadas mais frequentemente foram as citopenias de grau 3 ou 4 envolvendo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Estas ocorreram geralmente durante os primeiros meses de tratamento.

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

Parâmetros bioquímicos

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reativação da Hepatite B

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

População adulta

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL, código ATC: L01EA01

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

O imatinib é também um inibidor dos recetores da tirosinacinaase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), PDGF-R, e inibe os efeitos celulares mediados pelos PDGF e SCF. A ativação constitutiva do recetor de PDGF ou das proteínas tirosina cinase Abl como consequência da fusão de diversas proteínas conjugadas ou da produção constitutiva de PDGF tem sido implicadas na patogénese de MDS/MPD, síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica e DFSP. O imatinib inibe a sinalização e a proliferação de células desencadeada pela desregulação do PDGFR e da atividade da cinase Abl.

Estudos clínicos na leucemia mieloide crónica

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

Foi realizado um grande estudo internacional, aberto, não controlado, de fase II em doentes com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) com LMC numa fase crítica blástica da doença. Além disso, foram tratadas crianças em dois ensaios de fase I (em doentes com LMC ou leucemia aguda Ph+) e uma num ensaio de fase II.

No estudo clínico, 38% dos doentes tinham ≥ 60 anos de idade e 12% dos doentes tinham ≥ 70 anos de idade.

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

A variável primária de eficácia foi a taxa de resposta hematológica, notificada como resposta hematológica completa, não evidência de leucemia (isto é, ausência de blastos na medula e no sangue, mas sem uma recuperação total do sangue periférico como para as respostas completas), ou retorno à LMC em fase crónica. Neste estudo, 31% dos doentes atingiram uma resposta hematológica (36% não tratados anteriormente e 22% em doentes tratados anteriormente) (Tabela 2). A taxa de resposta também foi mais elevada nos doentes tratados com 600 mg (33%) quando comparados com os doentes tratados com

400 mg (16%, $p=0,0220$). A estimativa atual da sobrevivência média dos doentes não tratados e tratados anteriormente foi 7,7 e 4,7 meses, respetivamente.

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

Tabela 2 Resposta em estudo na LMC em adultos

	Estudo 0102 Dados aos 38 meses Crise blástica mieloide ($n=260$)
% de doentes ($IC_{95\%}$)	
Resposta hematológica ¹	31% (25,2–36,8)
Resposta hematológica completa (RHC)	8%
Não evidência de leucemia (NEL)	5%
Retorno à fase crónica (RFC)	18%
Resposta citogenética <i>major</i> ²	15% (11,2–20,4)
Completa	7%
(Confirmada ³) [$IC\ 95\%$]	(2%) [0,6–4,4]
Parcial	8%
¹Critérios para a resposta hematológica (todas as respostas a ser confirmadas após ≥ 4 semanas): CHR: No estudo 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, ausência de blastos no sangue, blastos da MO $< 5\%$, ausência de doença extramedular] NEL: Mesmos critérios que a CHR mas $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ RTC: $< 15\%$ blastos MO e SP, $< 30\%$ blastos+promielócitos na MO e SP, $< 20\%$ basófilos no SP, ausência de doença extramedular para além da esplénica e hepática. MO = medula óssea, SP = sangue periférico ²Critérios para a resposta citogenética: Uma resposta <i>major</i> combina as respostas completa e parcial: completa (0% metafases Ph+), parcial (1–35%). ³ Resposta citogenética completa confirmada através de segunda avaliação citogenética da medula óssea, realizada pelo menos um mês após o estudo inicial na medula óssea.	

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

Um total de 51 doentes pediátricos diagnosticados de novo com LMC e com LMC em fase crónica não tratada foram incluídos num ensaio multicêntrico de fase II, aberto, com braço único. Os doentes foram tratados com imatinib em doses de 340 mg/m² por dia, sem interrupções na ausência de toxicidade

condicionada pela dose. O tratamento com imatinib induz uma resposta rápida em doentes pediátricos diagnosticados de novo com LMC com uma CHR de 78% após 8 semanas de tratamento. A taxa elevada de CHR é acompanhada pelo desenvolvimento de uma resposta citogenética completa (CCyR) de 65% a qual é comparável com os resultados observados nos adultos. Adicionalmente, a resposta citogenética parcial (PCyR) foi observada em 16% para uma MCyR de 81%. A maioria dos doentes que atingiram uma CCyR desenvolveram a CCyR entre 3 a 10 meses com uma mediana de tempo de resposta, baseado na estimativa de Kaplan-Meier, de 5,6 meses.

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

Ensaaios clínicos em LLA Ph+

LLA Ph+ diagnosticado de novo: Num estudo controlado (ADE10) de imatinib versus a quimioterapia de indução em 55 doentes diagnosticados de novo, com 55 anos ou mais, o imatinib utilizado em monoterapia induziu uma taxa de resposta hematológica significativamente maior que a quimioterapia (96,3% vs 50%; $p=0,0001$). Quando o tratamento de salvação com imatinib foi administrado em doentes que não responderam ou que responderam pouco à quimioterapia, resultou que em 9 doentes (81,8%) num total de 11 alcançaram uma resposta hematológica completa. Este efeito clínico foi associado a uma redução mais elevada das transcrições bcr-abl em doentes tratados com imatinib comparativamente com o braço da quimioterapia após 2 semanas de tratamento ($p=0,02$). Todos os doentes receberam imatinib e quimioterapia de consolidação (ver Tabela 3) após indução e os níveis de transcrições bcr-abl foram idênticos nos dois braços na 8ª semana. Como previsto com base no desenho do estudo, não se observaram diferenças na duração de remissão, sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, contudo os doentes com resposta molecular completa e permanecendo na doença residual mínima obtiveram melhores resultados tanto na duração de remissão ($p=0,01$) como na sobrevivência sem doença ($p=0,02$).

Os resultados observados numa população de 211 doentes LLA Ph+ diagnosticados de novo em quatro ensaios clínicos não controlados (AAU02, ADE04, AJP01 e AUS01) são consistentes com os resultados acima descritos.

O imatinib em associação com a quimioterapia de indução (ver Tabela 3) originou uma taxa de resposta hematológica completa de 93% (147 de 158 doentes avaliados) e uma taxa de resposta citogénica maior de 90% (19 em 21 doentes avaliados). A taxa de resposta molecular completa foi de 48% (49 de 102 doentes avaliados). A sobrevivência livre de doença (DFS) e a sobrevivência global (OS) excedeu constantemente 1 ano e foi superior ao controlo histórico (DFS $p<0,001$, OS $p<0,0001$) em 2 estudos (AJP01 e AUS01).

Tabela 3 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib

Estudo ADE10

Pré-fase	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, dia 1
Remissão de indução	DEX 10 mg/m ² oral, dias 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dias 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), dias 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) dia 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dias 22-25, 29-32
Tratamento de consolidação I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dias 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dias 1-20
Tratamento de consolidação II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dias 1-5

Estudo AAU02

Tratamento de indução (<i>de novo</i> LLA Ph+)	Daunorrubicina 30 mg/m ² i.v., dias 1-3, 15-16; VCR 2 mg dose total i.v., dias 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dias 1, 8; Prednisona 60 mg/m ² oral, dias 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, dias 1-28; MTX 15 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dias 1, 8, 15, 22
Consolidação (<i>de novo</i> LLA Ph+)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dias 1-4; Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1; Metilprednisolona 40 mg intratecal, dia 1

Estudo ADE04

Pré-fase	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dias 3-5; MTX 15 mg intratecal, dia 1
Tratamento de indução I	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; VCR 2 mg i.v., dias 6, 13, 20; Daunorrubicina 45 mg/m ² i.v., dias 6-7, 13-14
Tratamento de indução II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dias 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dias 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dias 26-46
Tratamento de consolidação	DEX 10 mg/m ² oral, dias 1-5; Vindesina 3 mg/m ² i.v., dia 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dia 1; Etoposido 250 mg/m ² i.v. (1 h) dias 4-5;

Ara-C 2x 2 g/m² i.v. (3 h, q 12 h), dia 5

Estudo AJP01

Tratamento de indução

CP 1,2 g/m² i.v. (3 h), dia 1;
Daunorubicina 60 mg/m² i.v. (1 h), dias 1-3;
Vincristina 1,3 mg/m² i.v., dias 1, 8, 15, 21;
Prednisolona 60 mg/m²/dia oral

Tratamento de consolidação

Sequência alternante de quimioterapia: quimioterapia de regimes de alta dose com MTX 1 g/m² i.v. (24 h), dia 1, e Ara-C 2 g/m² i.v. (q 12 h), dias 2-3, para 4 ciclos

Manutenção

VCR 1,3 g/m² i.v., dia 1;
Prednisolona 60 mg/m² oral, dias 1-5

Estudo AUS01

Tratamento de indução-consolidação

Regime hiper-CVAD: CP 300 mg/m² i.v. (3 h, q 12 h), dias 1-3;
Vincristina 2 mg i.v., dias 4, 11;
Doxorrubicina 50 mg/m² i.v. (24 h), dia 4;
DEX 40 mg/dia em dias 1-4 e 11-14, alternado com MTX 1 g/m² i.v. (24 h), dia 1, Ara-C 1 g/m² i.v. (2 h, q 12 h), dias 2-3 (total de 8 sequências)

Manutenção

VCR 2 mg i.v. mensalmente durante 13 meses;
Prednisolona 200 mg oral, 5 dias em cada mês durante 13 meses

Todos os regimes de tratamento incluem a administração de esteroides para profilaxia do SNC.

Ara-C: citosina arabinósido; CP: ciclofosfamida; DEX: dexametasona; MTX: metotrexato; 6-MP: 6-mercaptopurina; VM26: teniposido; VCR: vincristina; IDA: idarubicina; i.v.: via intravenosa

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

Tabela 4 Regimes de quimioterapia utilizados em associação com imatinib no estudo I2301

Bloco de consolidação 1 (3 semanas)	VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 1-5 Ifosfamido (1,8 g/m ² /dia, IV): dias 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose q3h, x 8 doses/dia, IV): dias 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 6-15 ou até ANC > 1500 pós nadir IT Metotrexato (ajustado à idade): dia 1 APENAS Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dia 8, 15
Bloco de consolidação 2 (3 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dia 1 ARA-C (3 g/m ² /dose q 12 h x 4, IV): dias 2 e 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 4-13 ou até ANC > 1500 pós nadir
Bloco de reindução 1 (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 8, e 15 DAUN (45 mg/m ² /dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12h x 4 doses, IV): dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-7 e 15-21
Bloco de intensificação 1 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: Dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): dia 44
Bloco de reindução 2 (3 semanas)	VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 8 e 15 DAUN (45 mg/m ² /dia em bólus, IV): dias 1 e 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12h x 4 doses, iv): Dias 3 e 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): dia 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 5-14 ou até ANC > 1500 pós nadir Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 15 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-7 e 15-21
Bloco de intensificação 2 (9 semanas)	Metotrexato (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dias 1 e 15 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii: dias 2, 3, 16, e 17 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1 e 22 VP-16 (100 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 CPM (300 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dia, IV): dias 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 27-36 ou até ANC > 1500 pós nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): dias 43, 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): dia 44
Manutenção (Ciclos de 8 semanas)	MTX (5 g/m ² durante 24 horas, IV): dia 1 Leucovorina (75 mg/m ² às 36 horas, IV; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x

Ciclos 1–4	6 doses)iii: dias 2 e 3 Terapêutica tripla IT (ajustada à idade): dias 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 8-28 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dias 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dias 29-33 MESNA IV dias 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dias 34-43
Manutenção (Ciclos de 8 semanas) Ciclo 5	Irradiação craniana (Apenas bloco 5) 12 Gy em 8 frações para todos os doentes que são CNS1 e CNS2 ao diagnóstico 18 Gy em 10 frações para doentes que são CNS3 ao diagnóstico VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 11-56 (Suspender 6-MP durante os 6-10 dias de irradiação craniana no dia 1 do Ciclo 5. Iniciar 6-MP no 1º dia após finalização da irradiação craniana.) Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenção (Ciclos de 8 semanas) Ciclos 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dia, IV): dias 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dia, PO): dias 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dia, PO): dias 1-56 Metotrexato (20 mg/m ² /semana, PO): dias 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Ensaio Clínico em MSD/MPD

A experiência com imatinib nesta indicação é muito limitada e é baseada em taxas de resposta hematológica e citogenética. Não existem ensaios controlados demonstrando um benefício clínico ou aumento da sobrevivência. Foi efetuado um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de Fase II (estudo B2225) com imatinib em várias populações de doentes sofrendo de doenças que põem a risco a vida associadas com a Abl, Kit ou PDGFR proteína tirosina cinases. Este estudo incluiu 7 doentes com MDS/MPD que

foram tratados com imatinib 400 mg por dia. Três doentes apresentaram uma resposta hematológica completa (CHR) e um doente teve uma resposta hematológica parcial (PHR). Na análise original, três dos quatro doentes com re-arranjos do gene PDGFR detetados desenvolveram resposta hematológica (2 CHR e 1 PHR). A idade destes doentes variou entre 20 a 72 anos.

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

Para além disso, foram notificados outros 24 doentes com MDS/MPD em 13 publicações. 21 doentes foram tratados com imatinib 400 mg por dia, enquanto os outros 3 doentes receberam doses inferiores. Em onze doentes foi detetado re-arranjo do gene PDGFR, 9 dos quais atingiram CHR e 1 PHR. A idade destes doentes variou entre 2 a 79 anos. Numa publicação recente, informação atualizada sobre 6 destes 11 doentes revelou que todos estes doentes se mantinham em remissão citogenética (intervalo 32-38 meses). A mesma publicação relatou dados de seguimento de longa duração de 12 doentes com MDS/MPD com re-arranjo do gene PDGFR (5 doentes do estudo B2225). Estes doentes receberam imatinib durante um período médio de 47 meses (intervalo 24 dias – 60 meses). Em 6 destes doentes, o seguimento excede agora os 4 anos. Onze doentes atingiram rapidamente CHR; dez tiveram resolução completa das anomalias genéticas e uma diminuição ou desaparecimento de fusão transcriptase, medida por RT-PCR. As respostas hematológicas e citogenéticas foram mantidas por um período médio de 49 meses (intervalo 19-60) e 47 meses (intervalo 16-59), respetivamente. A sobrevivência global é de 65 meses desde o diagnóstico (intervalo 25-234). A administração de imatinib a doentes sem translocação genética não resulta geralmente em melhoria.

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

Ensaio clínico na síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica

Foi efetuado um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de Fase II (estudo B2225) com imatinib em várias populações de doentes sofrendo de doenças que põem a risco a vida associadas com a Abl, Kit ou PDGFR proteína tirosina cinases. Neste estudo, 14 doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica foram tratados com 100 mg a 1.000 mg de imatinib por dia. Outros 162 doentes com síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica, notificados em 35 relatos de casos publicados e séries de casos receberam imatinib em doses desde 75 mg a 800 mg por dia. As anomalias citogenéticas foram avaliadas em 117 doentes de uma população total de 176 doentes. Em 61 destes 117 doentes foi identificada FIP1L1-PDGFR α fusão cinase. Verificou-se que outros quatro doentes adicionais com síndrome hipereosinofílica eram FIP1L1-PDGFR α -positivos em outros 3 relatos publicados. Todos os 65 doentes FIP1L1-PDGFR α fusão cinase positivos atingiram uma CHR sustentada durante meses (entre 1+ a 44+ meses, censurados na altura do relato). Conforme relatado numa publicação recente, 21

destes 65 doentes também atingiram remissão molecular completa com um período de seguimento médio de 28 meses (intervalo 13-67 meses). A idade destes doentes variou entre 25 a 72 anos. Foram também relatadas melhorias na sintomatologia e outras anomalias orgânicas pelos investigadores nos casos relatados. Foram relatadas melhorias nos sistemas de órgãos cardíaco, nervoso, pele/tecido subcutâneo, respiratório/torácico/mediastínico, musculoesquelético/tecido conectivo/vascular e gastrointestinal.

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

Ensaio clínico em DFSP

Foi realizado um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, em fase aberta (estudo B2225) que incluiu 12 doentes com DFSP tratados com imatinib 800 mg por dia. A idade dos doentes com DFSP variou entre 23 a 75 anos, o DFSP era metastático, recorrente localmente após a primeira cirurgia de ressecção e considerado não suscetível a outras cirurgias de ressecção no momento de entrada para o ensaio. Dos 12 doentes incluídos, 9 responderam, um completamente e 8 parcialmente. Três dos respondedores parciais foram subsequentemente considerados livres de doença pela cirurgia. A mediana da duração do tratamento no estudo B2225 foi 6,2 meses, com uma duração máxima de 24,3 meses. Outros 6 doentes com DFSP, com idades entre 18 meses e 49 anos, tratados com imatinib foram comunicados em 5 casos relato publicados. Os doentes adultos reportados na literatura publicada foram tratados com 400 mg (4 casos) ou 800 mg (1 caso) de imatinib por dia. Cinco (5) dos doentes responderam, 3 completamente e 2 parcialmente. A mediana da duração do tratamento na literatura publicada variou entre 4 semanas e mais que 20 meses. A translocação t(17:22) [q22;q13]), ou o produto do gene, esteve presente em quase todos os respondedores ao tratamento com imatinib.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética do imatinib

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

In vitro, o imatinib mostrou ser um inibidor competitivo de marcadores do CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4/5. Os valores de K_i em microsomas hepáticos humanos foram 27, 7,5 e 7,9 μ mol/L, respetivamente. As concentrações plasmáticas máximas do imatinib em doentes são de 2–4 μ mol/L, consequentemente, é possível a inibição de fármacos cujo metabolismo seja mediado pela CYP2D6 e/ou CYP3A4/5 e que sejam administrados concomitantemente. O imatinib não interferiu com a biotransformação do 5-fluorouracilo, mas inibiu o metabolismo do paclitaxel devido a inibição competitiva da CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M). Este valor de K_i é muito superior aos níveis plasmáticos expectáveis nos doentes, consequentemente, não se prevê a ocorrência de interação devido a administração concomitante de 5-fluorouracilo ou paclitaxel e imatinib.

Eliminação

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

Farmacocinética plasmática

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

Farmacocinética da população

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

suficientes para justificar um ajuste da dose com base nos kg de peso corporal. Não há um efeito do sexo na cinética do imatinib.

Farmacocinética na população pediátrica

Tal como em doentes adultos, em estudos de fase I e fase II o imatinib foi rapidamente absorvido após administração oral em doentes pediátricos. Após administração de doses de 260 e 340 mg/m² por dia foi obtida uma exposição similar à obtida em adultos, após administração de doses de 400 e 600 mg/m², respetivamente. A comparação da AUC₍₀₋₂₄₎ no dia 8 e no dia 1, nos doentes tratados com a dose de 340 mg/m² por dia, revelou um fator de acumulação de 1,7, após administração reiterada de doses diárias únicas.

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

Compromisso funcional dos órgãos

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Foi observada toxicidade renal em macacos tratados durante 2 semanas, com mineralização focal e dilatação dos túbulos renais e nefrose tubular. Em vários destes animais observou-se aumento dos níveis sanguíneos de ureia (BUN) e da creatinina. No estudo de 13 semanas em ratos, observou-se hiperplasia do epitélio transicional na papila renal e na bexiga, para doses $\geq$ 6 mg/kg, sem alterações nos parâmetros

séricos ou urinários. Foi observado um aumento da taxa de infecções oportunistas após tratamento crónico com imatinib.

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

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

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

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

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

Não foram identificados novos órgãos alvo no estudo de toxicologia de desenvolvimento juvenil no rato (dia 10 a 70 pós-parto), relativamente aos órgãos alvo conhecidos em ratos adultos. No estudo de toxicologia juvenil, foram observados efeitos sobre o crescimento, atraso na abertura vaginal e separação prepucial em aproximadamente 0,3 a 2 vezes da exposição pediátrica média com a dose máxima recomendada de 340 mg/m². Além disso, observou-se mortalidade em animais jovens (próximo da fase de desmame) em aproximadamente 2 vezes da exposição pediátrica média com a dose máxima recomendada de 340 mg/m².

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Copovidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Sílica coloidal hidrofóbica

Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Lecitina (soja) (E322)

Goma xantana (E145)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película

2 anos

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

21 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/PVC/Aclar. Um blister contém 10 comprimidos.

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película

As embalagens contêm 10, 20, 30, 60, 90, 120 ou 180 comprimidos revestidos por película.

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

As embalagens contêm 10, 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islândia

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

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Data da primeira autorização: 17 de abril de 2013

Data da última renovação: 8 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,
RO-011171 Bucharest
Roménia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

No momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado, não é requerida a apresentação de RPS para este medicamento. Não obstante, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar RPS atualizados para este medicamento caso o medicamento esteja incluído na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas
imatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar apenas de acordo com as instruções de um médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/13/825/001 30 cápsulas

EU/1/13/825/002 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imatinib actavis 50 mg cápsulas genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas
imatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

24 cápsulas
48 cápsulas
60 cápsulas
96 cápsulas
120 cápsulas
180 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar apenas de acordo com as instruções de um médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islândia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/13/825/003 24 cápsulas
EU/1/13/825/004 48 cápsulas
EU/1/13/825/019 60 cápsulas
EU/1/13/825/005 96 cápsulas
EU/1/13/825/006 120 cápsulas
EU/1/13/825/007 180 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imatinib actavis 100 mg cápsulas genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas
imatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 400 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 cápsulas
30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar apenas de acordo com as instruções de um médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/13/825/020 10 capsules
EU/1/13/825/021 30 cápsulas
EU/1/13/825/022 60 cápsulas
EU/1/13/825/023 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imatinib actavis 400 mg cápsulas genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas
imatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Logótipo da Actavis]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas
imatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Logótipo da Actavis]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas
imatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Logótipo da Actavis]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película
imatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina (soja) (E322).
Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

Utilizar apenas de acordo com as instruções de um médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islândia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/13/825/008 10 comprimidos
EU/1/13/825/009 20 comprimidos
EU/1/13/825/010 30 comprimidos
EU/1/13/825/011 60 comprimidos
EU/1/13/825/012 90 comprimidos
EU/1/13/825/013 120 comprimidos
EU/1/13/825/014 180 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imatinib actavis 100 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película
imatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de imatinib (como mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina (soja) (E322).
Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar apenas de acordo com as instruções de um médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/13/825/015 10 comprimidos
EU/1/13/825/016 30 comprimidos
EU/1/13/825/017 60 comprimidos
EU/1/13/825/018 90 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imatinib actavis 400 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 100 mg comprimidos
imatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Logótipo da Actavis]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imatinib Actavis 400 mg comprimidos
imatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Logótipo da Actavis]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Imatinib Actavis 50 mg cápsulas imatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis
3. Como tomar Imatinib Actavis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imatinib Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado

Imatinib Actavis é um medicamento que contém uma substância ativa chamada imatinib. Este medicamento atua através da inibição do crescimento de células anormais nas doenças abaixo listadas. Estas incluem alguns tipos de cancro.

Imatinib Actavis é um tratamento para:

- Leucemia mieloide crónica (LMC).

A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Normalmente, os glóbulos brancos ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia mieloide crónica é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados de células mieloides) começam a crescer sem controlo.

Nos doentes adultos o Imatinib Actavis é utilizado para tratar o estadiu tardio da doença (crise blástica). Em crianças e adolescentes Imatinib Actavis poderá ser utilizado em diferentes estádios da doença (fase crónica, acelerada e crise blástica).

- Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma filadélfia (LLA Ph-positiva). A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Os glóbulos brancos normalmente ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia linfoblástica aguda é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados linfoblastos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

Imatinib Actavis é também um tratamento para os adultos para:

- **Síndrome mielodisplásica/ doenças mieloproliferativas.** Estas são um grupo de doenças do sangue em que algumas células do sangue começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Síndrome hipereosinofílica e/ou leucemia eosinofílica crónica.** Estas são doenças do sangue em que algumas células do sangue (denominadas eosinófilos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP é um cancro do tecido localizado por baixo da pele no qual algumas células começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

No resto deste folheto, irão ser utilizadas as abreviaturas quando se falar sobre estas doenças.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo de ação de Imatinib Actavis ou sobre as causas para prescrição deste medicamento, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis

Imatinib Actavis ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência em medicamentos para o tratamento de cancros do sangue ou tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, mesmo que sejam diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Imatinib Actavis

- se tem alergia ao imatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Caso pense que poderá ser alérgico, mas não tem a certeza, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis:

- se tem ou alguma vez teve problemas de fígado, rim ou coração.
- se está a tomar levotiroxina devido à remoção da sua tiroide.
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Imatinib Actavis pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se tiver nódos negros (hematomas), sangramento (hemorragia), febre, fadiga e confusão enquanto toma Imatinib Actavis, contacte o seu médico. Isto pode ser sinal de danos aos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

Caso ocorra qualquer das situações acima referidas, **fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Enquanto estiver a tomar Imatinib Actavis pode tornar-se mais sensível ao sol. É importante cobrir áreas de pele expostas ao sol e usar protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado. Estas precauções também são aplicáveis às crianças.

Durante o tratamento com Imatinib Actavis, fale com o seu médico imediatamente caso tenha aumento de peso rápido. Imatinib Actavis poderá provocar retenção de água (retenção de líquidos grave).

Enquanto tomar Imatinib Actavis, o seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a ter o efeito desejado. Também fará análises sanguíneas e será pesado regularmente.

Crianças e adolescentes

Imatinib Actavis é também utilizado no tratamento de crianças com LMC. Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC. Existe experiência limitada em crianças com LLA Ph-positiva e muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Imatinib Actavis podem ter um crescimento mais lento que o normal. O médico irá controlar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Imatinib Actavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (como paracetamol) e incluindo medicamentos à base de plantas (como o hipericão). Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de Imatinib Actavis quando tomados simultaneamente. Esses medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Imatinib Actavis, quer aumentando os efeitos indesejáveis, quer tornando Imatinib Actavis menos eficaz. Imatinib Actavis pode fazer o mesmo a outros medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos que previnem a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Imatinib Actavis não é recomendado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, pois pode prejudicar o seu bebé. O seu médico analisará consigo os possíveis riscos de tomar Imatinib Actavis durante a gravidez.
- As mulheres que poderão engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 15 dias após pararem o tratamento.
- Não amamente durante o tratamento com Imatinib Actavis e durante 15 dias após parar o tratamento, dado que pode prejudicar o seu bebé.
- Durante o tratamento com Imatinib Actavis, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir tonturas ou sonolência ou ficar com a visão turva enquanto toma este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir bem.

Imatinib Actavis contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Imatinib Actavis

O seu médico prescreveu-lhe Imatinib Actavis porque sofre de uma doença grave. Imatinib Actavis pode ajudá-lo a combater esta doença.

No entanto, tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É importante que o faça enquanto o seu médico ou farmacêutico o disser. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não pare de tomar Imatinib Actavis até que o seu médico o diga. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu ou sente que já não precisa, fale imediatamente com o seu médico.

Que quantidade de Imatinib Actavis tomar

Utilização em adultos

O seu médico dir-lhe-á exatamente quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve tomar.

- Caso faça tratamento para LMC:

A dose inicial habitual é de 600 mg a ser tomada em 12 cápsulas **uma vez** por dia.

O seu médico poderá receitar uma dose superior ou inferior dependendo da resposta ao tratamento.

Se a sua dose diária é de 800 mg (16 cápsulas), deve tomar 8 cápsulas de manhã e 8 cápsulas à noite.

- Caso faça tratamento para LLA Ph-positiva:

A dose inicial é de 600 mg, a ser tomada em 12 cápsulas **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas:

A dose inicial é 400 mg, a ser tomada em 8 cápsulas **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crónica:

A dose inicial é de 100 mg, a ser tomada em 2 cápsulas **uma vez** por dia. O seu médico pode decidir aumentar a dose para 400 mg, a ser tomada em 8 cápsulas **uma vez** por dia, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Caso faça tratamento para DSFP:

A dose é de 800 mg por dia (16 cápsulas), a ser tomada em 8 cápsulas de manhã e 8 cápsulas à noite.

Utilização em crianças e adolescentes

O seu médico dir-lhe-á quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve administrar à criança. A quantidade de Imatinib Actavis administrada dependerá do estado da criança, do seu peso e altura.

A dose diária total em crianças não deverá exceder 800 mg no caso de LMC e 600 mg no caso de LLA Ph-positiva. O tratamento pode ser administrado à criança numa única dose diária ou, alternativamente, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações (metade de manhã e metade à noite).

Quando e como tomar Imatinib Actavis

- **Tome Imatinib Actavis com uma refeição.** Isto ajudá-lo-á a proteger o seu estômago de problemas quando tomar Imatinib Actavis.

- **Engula as cápsulas inteiras com um copo grande de água.** Não abra ou esmague as cápsulas, a menos que tenha dificuldade em engolir (por ex. crianças).

- Se não conseguir engolir as cápsulas pode abri-las e colocar o pó num copo de água sem gás ou sumo de maçã.
- Caso esteja grávida ou em risco de engravidar e necessitar de abrir as cápsulas, deverá manusear o seu conteúdo com precaução, a fim de evitar o contacto com a pele ou olhos ou a inalação do pó. Deverá lavar as mãos imediatamente após a abertura das cápsulas.

Durante quanto tempo tomar Imatinib Actavis

Continue a tomar Imatinib Actavis diariamente durante o período recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Imatinib Actavis do que deveria

Caso acidentalmente tenha tomado demasiadas cápsulas, fale com o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Imatinib Actavis

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, salte a dose esquecida.
- De seguida, continue com o horário de administração normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis são, geralmente, ligeiros a moderados.

Alguns efeitos indesejáveis poderão ser graves. Diga imediatamente ao seu médico se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) **ou frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib Actavis pode causar que o seu organismo retenha água (retenção grave de líquidos).
- Sinais de infeção tais como febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca. Imatinib Actavis pode reduzir o número de glóbulos brancos, logo poderá apanhar infeções mais facilmente.
- Hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros (sem que se tenha magoado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) **ou raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor no peito, ritmo cardíaco irregular (sinais de problema cardíaco).
- Tosse, ter dificuldade em respirar ou respiração dolorosa (sinais de problemas respiratórios).
- Sensação de “cabeça oca”, tontura ou desmaio (sinais de tensão arterial baixa).
- Sentir-se mal (náuseas), com perda de apetite, urina de cor escura, amarelecimento da pele ou olhos (sinais de problemas no fígado).
- Erupção cutânea, vermelhidão da pele, com bolhas nos lábios, olhos, pele ou boca, descamação da pele, febre, aumento de manchas vermelhas ou púrpuras na pele, comichão, sensação de queimadura, erupção com pústulas (sinais de problemas na pele).
- Dor abdominal grave, sangue no vomitado, nas fezes ou na urina, escurecimento das fezes (sinais de problemas gastrointestinais).

- Diminuição grave do volume de urina, sensação de sede (sinais de problemas nos rins).
- Sentir-se mal (náuseas) com diarreia e vômitos, dor abdominal ou febre (sinais de problemas intestinais).
- Dor de cabeça grave, fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, perda súbita de consciência (sinais de problemas do sistema nervoso tais como hemorragia ou inchaço do crânio/cérebro).
- Palidez, sensação de cansaço e dificuldade em respirar e urina escura (sinais de baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos).
- Dores nos olhos ou deterioração da visão, derrames nos olhos.
- Dor nas ancas ou dificuldade em andar.
- Dormência ou arrefecimento dos dedos dos pés e das mãos (sinais de síndrome de Raynaud).
- Inchaço e vermelhidão repentina da pele (sinais de uma infecção da pele chamada de celulite).
- Dificuldades de audição.
- Fraqueza muscular e espasmos, alteração do ritmo cardíaco (sinais de alteração da quantidade de potássio no sangue).
- Nódos negros.
- Dor no estômago com mal-estar (náuseas).
- Espasmos musculares com febre, urina vermelho-acastanhada, dor ou fraqueza nos músculos (sinais de problemas musculares).
- Dor pélvica por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, com hemorragia vaginal inesperada, tonturas e desmaios devido à diminuição da pressão sanguínea (sinais de problemas nos ovários ou no útero).
- Náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames laboratoriais (ex. níveis elevados de potássio, ácido úrico e de cálcio e baixos níveis de fósforo no sangue).
- Coágulos em vasos sanguíneos pequenos (microangiopatia trombótica).

Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- Combinação de erupção cutânea grave generalizada, sensação de mal-estar, febre, nível alto de certos glóbulos brancos ou pele ou olhos amarelos (sinais de icterícia) com falta de ar, dor no peito/desconforto, redução grave do volume de urina e sensação de sede, etc. (sinais de reação alérgica relacionada com o tratamento).
- Insuficiência renal crônica
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, **informe o seu médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça ou cansaço.
- Mal-estar (náuseas), mal-estar (vômitos), diarreia ou indigestão.
- Erupção cutânea.
- Cãibras musculares ou dor nas articulações, nos músculos ou nos ossos, durante o tratamento com Imatinib Actavis ou após ter parado de tomar Imatinib Actavis.
- Inchaço dos tornozelos ou dos olhos.
- Aumento de peso.

Caso algum destes efeitos o afete gravemente, **avise o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anorexia, perda de peso ou alterações do paladar.
- Sensação de tontura ou fraqueza.
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Lacrimejo com comichão nos olhos, vermelhidão ou inchaço (conjuntivite), olhos lacrimejantes ou visão turva.
- Hemorragias nasais.
- Dor ou inchaço no abdómen, flatulência (gases), azia ou prisão de ventre.
- Comichão.
- Perda de cabelo anormal ou enfraquecimento.
- Dormência das mãos ou dos pés.
- Úlceras na boca.
- Dor e inchaço das articulações.
- Boca seca, pele seca ou olho seco.
- Diminuição ou aumento da sensibilidade cutânea.
- Afrontamentos, arrepios ou suores noturnos.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Vermelhidão e/ou inchaço das palmas das mãos e solas dos pés podendo ser acompanhadas de sensação de formigueiro e queimadura.
- Lesões na pele dolorosas e/ou com bolhas.
- Atraso no crescimento em crianças e adolescentes.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imatinib Actavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostre sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imatinib Actavis

- A substância ativa é o mesilato de imatinib. Cada cápsula contém 50 mg de imatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são: Conteúdo da cápsula: Celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, fumarato sódico de estearilo, sílica coloidal hidrofóbica, sílica coloidal anidra. Invólucro da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172). Tinta de impressão: shellac, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol, solução de amónia, hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Imatinib Actavis e conteúdo da embalagem

Cápsula com cabeça amarelo claro e corpo amarelo claro com a impressão “50 mg” a tinta preta.

A cápsula contém um pó amarelo claro.

Tamanho das embalagens:

As cápsulas são fornecidas em embalagens de blisters de alumínio de 30 ou 90 cápsulas.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Islândia

Fabricante

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2015

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Imatinib Actavis 100 mg cápsulas

imatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis
3. Como tomar Imatinib Actavis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imatinib Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado

Imatinib Actavis é um medicamento que contém uma substância ativa chamada imatinib. Este medicamento atua através da inibição do crescimento de células anormais nas doenças abaixo listadas. Estas incluem alguns tipos de cancro.

Imatinib Actavis é um tratamento para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC).**

A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Normalmente, os glóbulos brancos ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia mieloide crónica é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados de células mieloides) começam a crescer sem controlo.

Nos doentes adultos o Imatinib Actavis é utilizado para tratar o estadio tardio da doença (crise blástica). Em crianças e adolescentes Imatinib Actavis poderá ser utilizado em diferentes estadios da doença (fase crónica, acelerada e crise blástica).

- **Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma filadélfia (LLA Ph-positiva).** A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Os glóbulos brancos normalmente ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia linfoblástica aguda é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados linfoblastos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

Imatinib Actavis é também um tratamento para os adultos para:

- **Síndrome mielodisplásica/ doenças mieloproliferativas.** Estas são um grupo de doenças do sangue em que algumas células do sangue começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Síndrome hipereosinofílica e/ou leucemia eosinofílica crónica.** Estas são doenças do sangue em que algumas células do sangue (denominadas eosinófilos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP é um cancro do tecido localizado por baixo da pele no qual algumas células começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

No resto deste folheto, irão ser utilizadas as abreviaturas quando se falar sobre estas doenças.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo de ação de Imatinib Actavis ou sobre as causas para prescrição deste medicamento, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis

Imatinib Actavis ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência em medicamentos para o tratamento de cancros do sangue ou tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, mesmo que sejam diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Imatinib Actavis

- se tem alergia ao imatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Caso pense que poderá ser alérgico, mas não tem a certeza, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis:

- se tem ou alguma vez teve problemas de fígado, rim ou coração.
- se está a tomar levotiroxina devido à remoção da sua tiroide.
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Imatinib Actavis pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se tiver nódos negros (hematomas), sangramento (hemorragia), febre, fadiga e confusão enquanto toma Imatinib Actavis, contacte o seu médico. Isto pode ser sinal de danos aos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

Caso ocorra qualquer das situações acima referidas, **fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Enquanto estiver a tomar Imatinib Actavis pode tornar-se mais sensível ao sol. É importante cobrir áreas de pele expostas ao sol e usar protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado. Estas precauções também são aplicáveis às crianças.

Durante o tratamento com Imatinib Actavis, fale com o seu médico imediatamente caso tenha aumento de peso rápido. Imatinib Actavis poderá provocar retenção de água (retenção de líquidos grave).

Enquanto tomar Imatinib Actavis, o seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a ter o efeito desejado. Também fará análises sanguíneas e será pesado regularmente.

Crianças e adolescentes

Imatinib Actavis é também utilizado no tratamento de crianças com LMC. Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC. Existe experiência limitada em crianças com LLA Ph-positiva e muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Imatinib Actavis podem ter um crescimento mais lento que o normal. O médico irá controlar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Imatinib Actavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (como paracetamol) e incluindo medicamentos à base de plantas (como o hipericão). Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de Imatinib Actavis quando tomados simultaneamente. Esses medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Imatinib Actavis, quer aumentando os efeitos indesejáveis, quer tornando Imatinib Actavis menos eficaz. Imatinib Actavis pode fazer o mesmo a outros medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos que previnem a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Imatinib Actavis não é recomendado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, pois pode prejudicar o seu bebé. O seu médico analisará consigo os possíveis riscos de tomar Imatinib Actavis durante a gravidez.
- As mulheres que poderão engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 15 dias após pararem o tratamento.
- Não amamente durante o tratamento com Imatinib Actavis e durante 15 dias após parar o tratamento, dado que pode prejudicar o seu bebé.
- Durante o tratamento com Imatinib Actavis, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir tonturas ou sonolência ou ficar com a visão turva enquanto toma este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir bem.

Imatinib Actavis contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Imatinib Actavis

O seu médico prescreveu-lhe Imatinib Actavis porque sofre de uma doença grave. Imatinib Actavis pode ajudá-lo a combater esta doença.

No entanto, tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É importante que o faça enquanto o seu médico ou farmacêutico o disser. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não pare de tomar Imatinib Actavis até que o seu médico o diga. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu ou sente que já não precisa, fale imediatamente com o seu médico.

Que quantidade de Imatinib Actavis tomar

Utilização em adultos

O seu médico dir-lhe-á exatamente quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve tomar.

- Caso faça tratamento para LMC:

A dose inicial habitual é de 600 mg a ser tomada em 6 cápsulas **uma vez** por dia.

O seu médico poderá receitar uma dose superior ou inferior dependendo da resposta ao tratamento. Se a sua dose diária é de 800 mg (8 cápsulas), deve tomar 4 cápsulas de manhã e 4 cápsulas à noite.

- Caso faça tratamento para LLA Ph-positiva:

A dose inicial é de 600 mg, a ser tomada em 6 cápsulas **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas:

A dose inicial é 400 mg, a ser tomada em 4 cápsulas **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crónica:

A dose inicial é de 100 mg, a ser tomada em 1 cápsula **uma vez** por dia. O seu médico pode decidir aumentar a dose para 400 mg, a ser tomada em 4 cápsulas **uma vez** por dia, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Caso faça tratamento para DSFP:

A dose é de 800 mg por dia (8 cápsulas), a ser tomada em 4 cápsulas de manhã e 4 cápsulas à noite.

Utilização em crianças e adolescentes

O seu médico dir-lhe-á quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve administrar à criança. A quantidade de Imatinib Actavis administrada dependerá do estado da criança, do seu peso e altura.

A dose diária total em crianças não deverá exceder 800 mg no caso de LMC e 600 mg no caso de LLA Ph-positiva. O tratamento pode ser administrado à criança numa única dose diária ou, alternativamente, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações (metade de manhã e metade à noite).

Quando e como tomar Imatinib Actavis

- **Tome Imatinib Actavis com uma refeição.** Isto ajudá-lo-á a proteger o seu estômago de problemas quando tomar Imatinib Actavis.

- **Engula as cápsulas inteiras com um copo grande de água.** Não abra ou esmague as cápsulas, a menos que tenha dificuldade em engolir (por ex. crianças).

- Se não conseguir engolir as cápsulas pode abri-las e colocar o pó num copo de água sem gás ou sumo de maçã.
- Caso esteja grávida ou em risco de engravidar e necessitar de abrir as cápsulas, deverá manusear o seu conteúdo com precaução, a fim de evitar o contacto com a pele ou olhos ou a inalação do pó. Deverá lavar as mãos imediatamente após a abertura das cápsulas.

Durante quanto tempo tomar Imatinib Actavis

Continue a tomar Imatinib Actavis diariamente durante o período recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Imatinib Actavis do que deveria

Caso acidentalmente tenha tomado demasiadas cápsulas, fale com o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Imatinib Actavis

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, salte a dose esquecida.
- De seguida, continue com o horário de administração normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis são, geralmente, ligeiros a moderados.

Alguns efeitos indesejáveis poderão ser graves. Diga imediatamente ao seu médico se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) **ou frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib Actavis pode causar que o seu organismo retenha água (retenção grave de líquidos).
- Sinais de infeção tais como febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca. Imatinib Actavis pode reduzir o número de glóbulos brancos, logo poderá apanhar infeções mais facilmente.
- Hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros (sem que se tenha magoado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) **ou raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor no peito, ritmo cardíaco irregular (sinais de problema cardíaco).
- Tosse, ter dificuldade em respirar ou respiração dolorosa (sinais de problemas respiratórios).
- Sensação de “cabeça oca”, tontura ou desmaio (sinais de tensão arterial baixa).
- Sentir-se mal (náuseas), com perda de apetite, urina de cor escura, amarelecimento da pele ou olhos (sinais de problemas no fígado).
- Erupção cutânea, vermelhidão da pele, com bolhas nos lábios, olhos, pele ou boca, descamação da pele, febre, aumento de manchas vermelhas ou púrpuras na pele, comichão, sensação de queimadura, erupção com pústulas (sinais de problemas na pele).
- Dor abdominal grave, sangue no vomitado, nas fezes ou na urina, escurecimento das fezes (sinais de problemas gastrointestinais).

- Diminuição grave do volume de urina, sensação de sede (sinais de problemas nos rins).
- Sentir-se mal (náuseas) com diarreia e vômitos, dor abdominal ou febre (sinais de problemas intestinais).
- Dor de cabeça grave, fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, perda súbita de consciência (sinais de problemas do sistema nervoso tais como hemorragia ou inchaço do crânio/cérebro).
- Palidez, sensação de cansaço e dificuldade em respirar e urina escura (sinais de baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos).
- Dores nos olhos ou deterioração da visão, derrames nos olhos.
- Dor nas ancas ou dificuldade em andar.
- Dormência ou arrefecimento dos dedos dos pés e das mãos (sinais de síndrome de Raynaud).
- Inchaço e vermelhidão repentina da pele (sinais de uma infecção da pele chamada de celulite).
- Dificuldades de audição.
- Fraqueza muscular e espasmos, alteração do ritmo cardíaco (sinais de alteração da quantidade de potássio no sangue).
- Nódos negros.
- Dor no estômago com mal-estar (náuseas).
- Espasmos musculares com febre, urina vermelho-acastanhada, dor ou fraqueza nos músculos (sinais de problemas musculares).
- Dor pélvica por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, com hemorragia vaginal inesperada, tonturas e desmaios devido à diminuição da pressão sanguínea (sinais de problemas nos ovários ou no útero).
- Náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames laboratoriais (ex. níveis elevados de potássio, ácido úrico e de cálcio e baixos níveis de fósforo no sangue).
- Coágulos em vasos sanguíneos pequenos (microangiopatia trombótica).

Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- Combinação de erupção cutânea grave generalizada, sensação de mal-estar, febre, nível alto de certos glóbulos brancos ou pele ou olhos amarelos (sinais de icterícia) com falta de ar, dor no peito/desconforto, redução grave do volume de urina e sensação de sede, etc. (sinais de reação alérgica relacionada com o tratamento).
- Insuficiência renal crônica.
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, **informe o seu médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça ou cansaço.
- Mal-estar (náuseas), mal-estar (vômitos), diarreia ou indigestão.
- Erupção cutânea.
- Cãibras musculares ou dor nas articulações, nos músculos ou nos ossos, durante o tratamento com Imatinib Actavis ou após ter parado de tomar Imatinib Actavis.
- Inchaço dos tornozelos ou dos olhos.
- Aumento de peso.

Caso algum destes efeitos o afete gravemente, **avise o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anorexia, perda de peso ou alterações do paladar.
- Sensação de tontura ou fraqueza.
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Lacrimejo com comichão nos olhos, vermelhidão ou inchaço (conjuntivite), olhos lacrimejantes ou visão turva.
- Hemorragias nasais.
- Dor ou inchaço no abdómen, flatulência (gases), azia ou prisão de ventre.
- Comichão.
- Perda de cabelo anormal ou enfraquecimento.
- Dormência das mãos ou dos pés.
- Úlceras na boca.
- Dor e inchaço das articulações.
- Boca seca, pele seca ou olho seco.
- Diminuição ou aumento da sensibilidade cutânea.
- Afrontamentos, arrepios ou suores noturnos.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Vermelhidão e/ou inchaço das palmas das mãos e solas dos pés podendo ser acompanhadas de sensação de formigueiro e queimadura.
- Lesões na pele dolorosas e/ou com bolhas.
- Atraso no crescimento em crianças e adolescentes.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imatinib Actavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostre sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imatinib Actavis

- A substância ativa é o mesilato de imatinib. Cada cápsula contém 100 mg de imatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são: Conteúdo da cápsula: Celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, fumarato sódico de estearilo, sílica coloidal hidrofóbica, sílica coloidal anidra. Invólucro da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172). Tinta de impressão: shellac, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol, solução de amónia, hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Imatinib Actavis e conteúdo da embalagem

Cápsula com cabeça cor de laranja claro e corpo cor de laranja claro com a impressão “100 mg” a tinta preta.

A cápsula contém um pó amarelo claro.

Tamanho das embalagens:

As cápsulas são fornecidas em embalagens de blister de alumínio de 24, 48, 60, 96, 120 ou 180 cápsulas.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Islândia

Fabricante

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2015

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Imatinib Actavis 400 mg cápsulas imatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis
3. Como tomar Imatinib Actavis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imatinib Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado

Imatinib Actavis é um medicamento que contém uma substância ativa chamada imatinib. Este medicamento atua através da inibição do crescimento de células anormais nas doenças abaixo listadas. Estas incluem alguns tipos de cancro.

Imatinib Actavis é um tratamento para:

- Leucemia mieloide crónica (LMC).

A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Normalmente, os glóbulos brancos ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia mieloide crónica é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados de células mieloides) começam a crescer sem controlo.

Nos doentes adultos o Imatinib Actavis é utilizado para tratar o estadio tardio da doença (crise blástica). Em crianças e adolescentes Imatinib Actavis poderá ser utilizado em diferentes estadios da doença (fase crónica, acelerada e crise blástica).

- Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma filadélfia (LLA Ph-positiva). A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Os glóbulos brancos normalmente ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia linfoblástica aguda é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados linfoblastos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

Imatinib Actavis é também um tratamento para os adultos para:

- **Síndrome mielodisplásica/ doenças mieloproliferativas.** Estas são um grupo de doenças do sangue em que algumas células do sangue começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Síndrome hipereosinofílica e/ou leucemia eosinofílica crónica.** Estas são doenças do sangue em que algumas células do sangue (denominadas eosinófilos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP é um cancro do tecido localizado por baixo da pele no qual algumas células começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

No resto deste folheto, irão ser utilizadas as abreviaturas quando se falar sobre estas doenças.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo de ação de Imatinib Actavis ou sobre as causas para prescrição deste medicamento, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis

Imatinib Actavis ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência em medicamentos para o tratamento de cancros do sangue ou tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, mesmo que sejam diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Imatinib Actavis

- se tem alergia ao imatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Caso pense que poderá ser alérgico, mas não tem a certeza, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis:

- se tem ou alguma vez teve problemas de fígado, rim ou coração.
- se está a tomar levotiroxina devido à remoção da sua tiroide.
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Imatinib Actavis pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se tiver nódos negros (hematomas), sangramento (hemorragia), febre, fadiga e confusão enquanto toma Imatinib Actavis, contacte o seu médico. Isto pode ser sinal de danos aos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

Caso ocorra qualquer das situações acima referidas, **fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Enquanto estiver a tomar Imatinib Actavis pode tornar-se mais sensível ao sol. É importante cobrir áreas de pele expostas ao sol e usar protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado. Estas precauções também são aplicáveis às crianças.

Durante o tratamento com Imatinib Actavis, fale com o seu médico imediatamente caso tenha aumento de peso rápido. Imatinib Actavis poderá provocar retenção de água (retenção de líquidos grave).

Enquanto tomar Imatinib Actavis, o seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a ter o efeito desejado. Também fará análises sanguíneas e será pesado regularmente.

Crianças e adolescentes

Imatinib Actavis é também utilizado no tratamento de crianças com LMC. Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC. Existe experiência limitada em crianças com LLA Ph-positiva e muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Imatinib Actavis podem ter um crescimento mais lento que o normal. O médico irá controlar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Imatinib Actavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (como paracetamol) e incluindo medicamentos à base de plantas (como o hipericão). Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de Imatinib Actavis quando tomados simultaneamente. Esses medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Imatinib Actavis, quer aumentando os efeitos indesejáveis, quer tornando Imatinib Actavis menos eficaz. Imatinib Actavis pode fazer o mesmo a outros medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos que previnem a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Imatinib Actavis não é recomendado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, pois pode prejudicar o seu bebé. O seu médico analisará consigo os possíveis riscos de tomar Imatinib Actavis durante a gravidez.
- As mulheres que poderão engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 15 dias após pararem o tratamento.
- Não amamente durante o tratamento com Imatinib Actavis e durante 15 dias após parar o tratamento, dado que pode prejudicar o seu bebé.
- Durante o tratamento com Imatinib Actavis, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir tonturas ou sonolência ou ficar com a visão turva enquanto toma este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir bem.

Imatinib Actavis contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Imatinib Actavis

O seu médico prescreveu-lhe Imatinib Actavis porque sofre de uma doença grave. Imatinib Actavis pode ajudá-lo a combater esta doença.

No entanto, tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É importante que o faça enquanto o seu médico ou farmacêutico o disser. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não pare de tomar Imatinib Actavis até que o seu médico o diga. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu ou sente que já não precisa, fale imediatamente com o seu médico.

Que quantidade de Imatinib Actavis tomar

Utilização em adultos

O seu médico dir-lhe-á exatamente quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve tomar.

- Caso faça tratamento para LMC:

A dose inicial habitual é de 600 mg a ser tomada como uma cápsula de 400 mg mais 2 cápsulas de 100 mg **uma** vez por dia.

O seu médico poderá receitar uma dose superior ou inferior dependendo da resposta ao tratamento.

Se a sua dose diária é de 800 mg (2 cápsulas), deve tomar uma cápsula de manhã e a segunda cápsula à noite.

- Caso faça tratamento para LLA Ph-positiva:

A dose inicial é de 600 mg, a ser tomada como uma cápsula de 400 mg mais 2 cápsulas de 100 mg **uma** vez por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas:

A dose inicial é 400 mg, a ser tomada uma cápsula **uma** vez por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crónica:

A dose inicial é de 100 mg, a ser tomada como uma cápsula de 100 mg **uma** vez por dia. O seu médico pode decidir aumentar a dose para 400 mg, a ser tomada como uma cápsula de 400 mg **uma** vez por dia, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Caso faça tratamento para DSFP:

A dose é de 800 mg por dia (2 cápsulas), a ser tomada como uma cápsula de manhã e a segunda cápsula à noite.

Utilização em crianças e adolescentes

O seu médico dir-lhe-á quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve administrar à criança. A quantidade de Imatinib Actavis administrada dependerá do estado da criança, do seu peso e altura.

A dose diária total em crianças não deverá exceder 800 mg no caso de LMC e 600 mg no caso de LLA Ph-positiva. O tratamento pode ser administrado à criança numa única dose diária ou, alternativamente, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações (metade de manhã e metade à noite).

Quando e como tomar Imatinib Actavis

- **Tome Imatinib Actavis com uma refeição.** Isto ajudá-lo-á a proteger o seu estômago de problemas quando tomar Imatinib Actavis.
- **Engula as cápsulas inteiras com um copo grande de água.** Não abra ou esmague as cápsulas, a menos que tenha dificuldade em engolir (por ex. crianças).
- Se não conseguir engolir as cápsulas pode abri-las e colocar o pó num copo de água sem gás ou sumo de maçã.
- Caso esteja grávida ou em risco de engravidar e necessitar de abrir as cápsulas, deverá manusear o seu conteúdo com precaução, a fim de evitar o contacto com a pele ou olhos ou a inalação do pó. Deverá lavar as mãos imediatamente após a abertura das cápsulas.

Durante quanto tempo tomar Imatinib Actavis

Continue a tomar Imatinib Actavis diariamente durante o período recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Imatinib Actavis do que deveria

Caso acidentalmente tenha tomado demasiadas cápsulas, fale com o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Imatinib Actavis

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, salte a dose esquecida.
- De seguida, continue com o horário de administração normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis são, geralmente, ligeiros a moderados.

Alguns efeitos indesejáveis poderão ser graves. Diga imediatamente ao seu médico se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) **ou frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib Actavis pode causar que o seu organismo retenha água (retenção grave de líquidos).
- Sinais de infeção tais como febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca. Imatinib Actavis pode reduzir o número de glóbulos brancos, logo poderá apanhar infeções mais facilmente.
- Hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros (sem que se tenha magoado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) **ou raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor no peito, ritmo cardíaco irregular (sinais de problema cardíaco).
- Tosse, ter dificuldade em respirar ou respiração dolorosa (sinais de problemas respiratórios).
- Sensação de “cabeça oca”, tontura ou desmaio (sinais de tensão arterial baixa).

- Sentir-se mal (náuseas), com perda de apetite, urina de cor escura, amarelecimento da pele ou olhos (sinais de problemas no fígado).
- Erupção cutânea, vermelhidão da pele, com bolhas nos lábios, olhos, pele ou boca, descamação da pele, febre, aumento de manchas vermelhas ou púrpuras na pele, comichão, sensação de queimadura, erupção com pústulas (sinais de problemas na pele).
- Dor abdominal grave, sangue no vomitado, nas fezes ou na urina, escurecimento das fezes (sinais de problemas gastrointestinais).
- Diminuição grave do volume de urina, sensação de sede (sinais de problemas nos rins).
- Sentir-se mal (náuseas) com diarreia e vômitos, dor abdominal ou febre (sinais de problemas intestinais).
- Dor de cabeça grave, fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, perda súbita de consciência (sinais de problemas do sistema nervoso tais como hemorragia ou inchaço do crânio/cérebro).
- Palidez, sensação de cansaço e dificuldade em respirar e urina escura (sinais de baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos).
- Dores nos olhos ou deterioração da visão, derrames nos olhos.
- Dor nas ancas ou dificuldade em andar.
- Dormência ou arrefecimento dos dedos dos pés e das mãos (sinais de síndrome de Raynaud).
- Inchaço e vermelhidão repentina da pele (sinais de uma infecção da pele chamada de celulite).
- Dificuldades de audição.
- Fraqueza muscular e espasmos, alteração do ritmo cardíaco (sinais de alteração da quantidade de potássio no sangue).
- Nódos negros.
- Dor no estômago com mal-estar (náuseas).
- Espasmos musculares com febre, urina vermelho-acastanhada, dor ou fraqueza nos músculos (sinais de problemas musculares).
- Dor pélvica por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, com hemorragia vaginal inesperada, tonturas e desmaios devido à diminuição da pressão sanguínea (sinais de problemas nos ovários ou no útero).
- Náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames laboratoriais (ex. níveis elevados de potássio, ácido úrico e de cálcio e baixos níveis de fósforo no sangue).
- Coágulos em vasos sanguíneos pequenos (microangiopatia trombótica).

Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- Combinação de erupção cutânea grave generalizada, sensação de mal-estar, febre, nível alto de certos glóbulos brancos ou pele ou olhos amarelos (sinais de icterícia) com falta de ar, dor no peito/desconforto, redução grave do volume de urina e sensação de sede, etc. (sinais de reação alérgica relacionada com o tratamento).
- Insuficiência renal crônica.
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, **informe o seu médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça ou cansaço.
- Mal-estar (náuseas), mal-estar (vômitos), diarreia ou indigestão.

- Erupção cutânea.
- Cãibras musculares ou dor nas articulações, nos músculos ou nos ossos, durante o tratamento com Imatinib Actavis ou após ter parado de tomar Imatinib Actavis.
- Inchaço dos tornozelos ou dos olhos.
- Aumento de peso.

Caso algum destes efeitos o afete gravemente, **avise o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anorexia, perda de peso ou alterações do paladar.
- Sensação de tontura ou fraqueza.
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Lacrimejo com comichão nos olhos, vermelhidão ou inchaço (conjuntivite), olhos lacrimejantes ou visão turva.
- Hemorragias nasais.
- Dor ou inchaço no abdómen, flatulência (gases), azia ou prisão de ventre.
- Comichão.
- Perda de cabelo anormal ou enfraquecimento.
- Dormência das mãos ou dos pés.
- Úlceras na boca.
- Dor e inchaço das articulações.
- Boca seca, pele seca ou olho seco.
- Diminuição ou aumento da sensibilidade cutânea.
- Afrontamentos, arrepios ou suores noturnos.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Vermelhidão e/ou inchaço das palmas das mãos e solas dos pés podendo ser acompanhadas de sensação de formigueiro e queimadura.
- Lesões na pele dolorosas e/ou com bolhas.
- Atraso no crescimento em crianças e adolescentes.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imatinib Actavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostre sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imatinib Actavis

- A substância ativa é o mesilato de imatinib. Cada cápsula contém 400 mg de imatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são: Conteúdo da cápsula: Celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, fumarato sódico de estearilo, sílica (coloidal hidrofóbica e coloidal anidra). Invólucro da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).
Tinta de impressão: shellac glaze-45%, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol, hidróxido de amónia 28%.

Qual o aspeto de Imatinib Actavis e conteúdo da embalagem

Cápsula com cabeça e corpo cor de laranja opacos com a impressão “400 mg” a tinta preta.
A cápsula contém um pó amarelo claro.

Tamanho das embalagens:

As cápsulas são fornecidas em embalagens de blisters de alumínio de 10, 30, 60 ou 90 cápsulas.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Islândia

Fabricante

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2015

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

**Folheto informativo: Informação para o
utilizador**

**Imatinib Actavis 100 mg comprimidos revestidos por película
imatinib**

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis
3. Como tomar Imatinib Actavis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imatinib Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado

Imatinib Actavis é um medicamento que contém uma substância ativa chamada imatinib. Este medicamento atua através da inibição do crescimento de células anormais nas doenças abaixo listadas. Estas incluem alguns tipos de cancro.

Imatinib Actavis é um tratamento para:

- Leucemia mieloide crónica (LMC).

A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Normalmente, os glóbulos brancos ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia mieloide crónica é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados de células mieloides) começam a crescer sem controlo.

Nos doentes adultos o Imatinib Actavis é utilizado para tratar o estadiu tardio da doença (crise blástica). Em crianças e adolescentes Imatinib Actavis poderá ser utilizado em diferentes estádios da doença (fase crónica, acelerada e crise blástica).

- Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma filadélfia (LLA Ph-positiva). A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Os glóbulos brancos normalmente ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia linfoblástica aguda é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados linfoblastos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

Imatinib Actavis é também um tratamento para os adultos para:

- **Síndrome mielodisplásica/ doenças mieloproliferativas.** Estas são um grupo de doenças do sangue em que algumas células do sangue começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Síndrome hipereosinofílica e/ou leucemia eosinofílica crónica.** Estas são doenças do sangue em que algumas células do sangue (denominadas eosinófilos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP é um cancro do tecido localizado por baixo da pele no qual algumas células começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

No resto deste folheto, irão ser utilizadas as abreviaturas quando se falar sobre estas doenças.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo de ação de Imatinib Actavis ou sobre as causas para prescrição deste medicamento, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis

Imatinib Actavis ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência em medicamentos para o tratamento de câncros do sangue ou tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, mesmo que sejam diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Imatinib Actavis

- se tem alergia ao imatinib, soja, amendoins ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Caso pense que poderá ser alérgico, mas não tem a certeza, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis:

- se tem ou alguma vez teve problemas de fígado, rim ou coração.
- se está a tomar levotiroxina devido à remoção da sua tiroide.
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Imatinib Actavis pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se tiver nódos negros (hematomas), sangramento (hemorragia), febre, fadiga e confusão enquanto toma Imatinib Actavis, contacte o seu médico. Isto pode ser sinal de danos aos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

Caso ocorra qualquer das situações acima referidas, **fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Enquanto estiver a tomar Imatinib Actavis pode tornar-se mais sensível ao sol. É importante cobrir áreas de pele expostas ao sol e usar protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado. Estas precauções também são aplicáveis às crianças.

Durante o tratamento com Imatinib Actavis, fale com o seu médico imediatamente caso tenha aumento de peso rápido. Imatinib Actavis poderá provocar retenção de água (retenção de líquidos grave).

Enquanto tomar Imatinib Actavis, o seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a ter o efeito desejado. Também fará análises sanguíneas e será pesado regularmente.

Crianças e adolescentes

Imatinib Actavis é também utilizado no tratamento de crianças com LMC. Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC. Existe experiência limitada em crianças com LLA Ph-positiva e muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Imatinib Actavis podem ter um crescimento mais lento que o normal. O médico irá controlar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Imatinib Actavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (como paracetamol) e incluindo medicamentos à base de plantas (como o hipericão). Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de Imatinib Actavis quando tomados simultaneamente. Esses medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Imatinib Actavis, quer aumentando os efeitos indesejáveis, quer tornando Imatinib Actavis menos eficaz. Imatinib Actavis pode fazer o mesmo a outros medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos que previnem a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Imatinib Actavis não é recomendado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, pois pode prejudicar o seu bebé. O seu médico analisará consigo os possíveis riscos de tomar Imatinib Actavis durante a gravidez.
- As mulheres que poderão engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 15 dias após pararem o tratamento.
- Não amamente durante o tratamento com Imatinib Actavis e durante 15 dias após parar o tratamento, dado que pode prejudicar o seu bebé.
- Durante o tratamento com Imatinib Actavis, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir tonturas ou sonolência ou ficar com a visão turva enquanto toma este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir bem.

Imatinib Actavis contém lecitina (soja)

Se é alérgico a amendoins ou a soja, não tome este medicamento.

Imatinib Actavis contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Imatinib Actavis

O seu médico prescreveu-lhe Imatinib Actavis porque sofre de uma doença grave. Imatinib Actavis pode ajudá-lo a combater esta doença.

No entanto, tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É importante que o faça enquanto o seu médico ou farmacêutico o disser. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não pare de tomar Imatinib Actavis até que o seu médico o diga. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu ou sente que já não precisa, fale imediatamente com o seu médico.

Que quantidade de Imatinib Actavis tomar

Utilização em adultos

O seu médico dir-lhe-á exatamente quantos comprimidos de Imatinib Actavis deve tomar.

- Caso faça tratamento para LMC:

A dose inicial habitual é de 600 mg a ser tomada em 6 comprimidos **uma** vez por dia.

O seu médico poderá receitar uma dose superior ou inferior dependendo da resposta ao tratamento.

Se a sua dose diária é de 800 mg (8 comprimidos), deve tomar 4 comprimidos de manhã e 4 comprimidos à noite.

- Caso faça tratamento para LLA Ph-positiva:

A dose inicial é de 600 mg, a ser tomada em 6 comprimidos **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas:

A dose inicial é 400 mg, a ser tomada em 4 comprimidos **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crónica:

A dose inicial é de 100 mg, a ser tomada em 1 comprimido **uma vez** por dia. O seu médico pode decidir aumentar a dose para 400 mg, a ser tomada em 4 comprimidos **uma vez** por dia, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Caso faça tratamento para DSFP:

A dose é de 800 mg por dia (8 comprimidos), a ser tomada em 4 comprimidos de manhã e 4 comprimidos à noite.

Utilização em crianças e adolescentes

O seu médico dir-lhe-á quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve administrar à criança. A quantidade de Imatinib Actavis administrada dependerá do estado da criança, do seu peso e altura.

A dose diária total em crianças não deverá exceder 800 mg no caso de LMC e 600 mg no caso de LLA Ph-positiva. O tratamento pode ser administrado à criança numa única dose diária ou, alternativamente, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações (metade de manhã e metade à noite).

Quando e como tomar Imatinib Actavis

- **Tome Imatinib Actavis com uma refeição.** Isto ajudá-lo-á a proteger o seu estômago de problemas quando tomar Imatinib Actavis.

- **Engula os comprimidos inteiros com um copo grande de água.**

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Se não conseguir engolir os comprimidos pode dissolvê-los num copo de água mineral ou sem gás ou sumo de maçã.

- Utilize cerca de 50 ml para cada comprimido de 100 mg.
- Mexa com uma colher até completa dissolução dos comprimidos.
- Uma vez dissolvido o comprimido, beba tudo no copo imediatamente. Vestígios de comprimidos dissolvidos podem ficar no copo.

Durante quanto tempo tomar Imatinib Actavis

Continue a tomar Imatinib Actavis diariamente durante o período recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Imatinib Actavis do que deveria

Caso acidentalmente tenha tomado demasiados comprimidos, fale com o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Imatinib Actavis

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto se estiver quase na hora da próxima dose, salte a dose esquecida.
- De seguida, continue com o horário de administração normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis são, geralmente, ligeiros a moderados.

Alguns efeitos indesejáveis poderão ser graves. Diga imediatamente ao seu médico se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) **ou frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib Actavis pode causar que o seu organismo retenha água (retenção grave de líquidos).
- Sinais de infeção tais como febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca. Imatinib Actavis pode reduzir o número de glóbulos brancos, logo poderá apanhar infeções mais facilmente.
- Hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros (sem que se tenha magoado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) **ou raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor no peito, ritmo cardíaco irregular (sinais de problema cardíaco).
- Tosse, ter dificuldade em respirar ou respiração dolorosa (sinais de problemas respiratórios).
- Sensação de “cabeça oca”, tontura ou desmaio (sinais de tensão arterial baixa).
- Sentir-se mal (náuseas), com perda de apetite, urina de cor escura, amarelecimento da pele ou olhos (sinais de problemas no fígado).
- Erupção cutânea, vermelhidão da pele, com bolhas nos lábios, olhos, pele ou boca, descamação da pele, febre, aumento de manchas vermelhas ou púrpuras na pele, comichão, sensação de queimadura, erupção com pústulas (sinais de problemas na pele).
- Dor abdominal grave, sangue no vomitado, nas fezes ou na urina, escurecimento das fezes (sinais de problemas gastrointestinais).
- Diminuição grave do volume de urina, sensação de sede (sinais de problemas nos rins).
- Sentir-se mal (náuseas) com diarreia e vômitos, dor abdominal ou febre (sinais de problemas intestinais).
- Dor de cabeça grave, fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, perda súbita de consciência (sinais de problemas do sistema nervoso tais como hemorragia ou inchaço do crânio/cérebro).
- Palidez, sensação de cansaço e dificuldade em respirar e urina escura (sinais de baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos).
- Dores nos olhos ou deterioração da visão, derrames nos olhos.
- Dor nas ancas ou dificuldade em andar.
- Dormência ou arrefecimento dos dedos dos pés e das mãos (sinais de síndrome de Raynaud).
- Inchaço e vermelhidão repentina da pele (sinais de uma infecção da pele chamada de celulite).
- Dificuldades de audição.
- Fraqueza muscular e espasmos, alteração do ritmo cardíaco (sinais de alteração da quantidade de potássio no sangue).
- Nódos negros.
- Dor no estômago com mal-estar (náuseas).
- Espasmos musculares com febre, urina vermelho-acastanhada, dor ou fraqueza nos músculos (sinais de problemas musculares).
- Dor pélvica por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, com hemorragia vaginal inesperada, tonturas e desmaios devido à diminuição da pressão sanguínea (sinais de problemas nos ovários ou no útero).
- Náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames laboratoriais (ex. níveis elevados de potássio, ácido úrico e de cálcio e baixos níveis de fósforo no sangue).
- Coágulos em vasos sanguíneos pequenos (microangiopatia trombótica).

Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- Combinação de erupção cutânea grave generalizada, sensação de mal-estar, febre, nível alto de certos glóbulos brancos ou pele ou olhos amarelos (sinais de icterícia) com falta de ar, dor no peito/desconforto, redução grave do volume de urina e sensação de sede, etc. (sinais de reação alérgica relacionada com o tratamento).
- Insuficiência renal crônica.
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, **informe o seu médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça ou cansaço.
- Mal-estar (náuseas), mal-estar (vômitos), diarreia ou indigestão.
- Erupção cutânea.
- Câibras musculares ou dor nas articulações, nos músculos ou nos ossos, durante o tratamento com Imatinib Actavis ou após ter parado de tomar Imatinib Actavis.
- Inchaço dos tornozelos ou dos olhos.
- Aumento de peso.

Caso algum destes efeitos o afete gravemente, **avise o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anorexia, perda de peso ou alterações do paladar.
- Sensação de tontura ou fraqueza.
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Lacrimejo com comichão nos olhos, vermelhidão ou inchaço (conjuntivite), olhos lacrimejantes ou visão turva.
- Hemorragias nasais.
- Dor ou inchaço no abdómen, flatulência (gases), azia ou prisão de ventre.
- Comichão.
- Perda de cabelo anormal ou enfraquecimento.
- Dormência das mãos ou dos pés.
- Úlceras na boca.
- Dor e inchaço das articulações.
- Boca seca, pele seca ou olho seco.
- Diminuição ou aumento da sensibilidade cutânea.
- Afrontamentos, arrepios ou suores noturnos.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Vermelhidão e/ou inchaço das palmas das mãos e solas dos pés podendo ser acompanhadas de sensação de formiguelo e queimadura.
- Lesões na pele dolorosas e/ou com bolhas.
- Atraso no crescimento em crianças e adolescentes.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imatinib Actavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostre sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imatinib Actavis

- A substância ativa é o mesilato de imatinib. Cada comprimido contém 100 mg de imatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, fumarato sódico de estearilo, sílica (coloidal hidrofóbica e anidra), álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, talco, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), lecitina (soja) (E322), goma de xantano (E145).

Qual o aspeto de Imatinib Actavis e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, amarelo escuro a acastanhado, gravado com o logótipo da empresa de um lado e "36", com linha de incisão no outro lado.

Tamanhos das embalagens:

Os comprimidos são fornecidos em embalagens de blister de alumínio de 10, 20, 30, 60, 90, 120 ou 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Islândia

Fabricante

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucarest
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2015

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

**Folheto informativo: Informação para o
utilizador**

**Imatinib Actavis 400 mg comprimidos revestidos por película
imatinib**

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis
3. Como tomar Imatinib Actavis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imatinib Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imatinib Actavis e para que é utilizado

Imatinib Actavis é um medicamento que contém uma substância ativa chamada imatinib. Este medicamento atua através da inibição do crescimento de células anormais nas doenças abaixo listadas. Estas incluem alguns tipos de cancro.

Imatinib Actavis é um tratamento para:

- **Leucemia mieloide crónica (LMC).** A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Normalmente, os glóbulos brancos ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia mieloide crónica é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados de células mieloides) começam a crescer sem controlo.

Nos doentes adultos o Imatinib Actavis é utilizado para tratar o estadio tardio da doença (crise blástica). Em crianças e adolescentes Imatinib Actavis poderá ser utilizado em diferentes estadios da doença (fase crónica, acelerada e crise blástica).

- **Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma filadélfia (LLA Ph-positiva).** A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Os glóbulos brancos normalmente ajudam o organismo a combater infeções. A leucemia linfoblástica aguda é uma forma de leucemia na qual certos glóbulos brancos anormais (denominados linfoblastos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

Imatinib Actavis é também um tratamento para os adultos para:

- **Síndrome mielodisplásica/ doenças mieloproliferativas.** Estas são um grupo de doenças do sangue em que algumas células do sangue começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Síndrome hipereosinofílica e/ou leucemia eosinofílica crónica.** Estas são doenças do sangue em que algumas células do sangue (denominadas eosinófilos) começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células num determinado subtipo destas doenças.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP é um cancro do tecido localizado por baixo da pele no qual algumas células começam a crescer sem controlo. Imatinib Actavis inibe o crescimento destas células.

No resto deste folheto, irão ser utilizadas as abreviaturas quando se falar sobre estas doenças.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo de ação de Imatinib Actavis ou sobre as causas para prescrição deste medicamento, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Imatinib Actavis

Imatinib Actavis ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência em medicamentos para o tratamento de cancros do sangue ou tumores sólidos.

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, mesmo que sejam diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Imatinib Actavis

- se tem alergia ao imatinib, soja, amendoins ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Caso pense que poderá ser alérgico, mas não tem a certeza, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis:

- se tem ou alguma vez teve problemas de fígado, rim ou coração.
- se está a tomar levotiroxina devido à remoção da sua tiroide.
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Imatinib Actavis pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se tiver nódos negros (hematomas), sangramento (hemorragia), febre, fadiga e confusão enquanto toma Imatinib Actavis, contacte o seu médico. Isto pode ser sinal de danos aos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

Caso ocorra qualquer das situações acima referidas, **fale com o seu médico antes de tomar Imatinib Actavis.**

Enquanto estiver a tomar Imatinib Actavis pode tornar-se mais sensível ao sol. É importante cobrir áreas de pele expostas ao sol e usar protetor solar com fator de proteção solar (FPS) elevado. Estas precauções também são aplicáveis às crianças.

Durante o tratamento com Imatinib Actavis, fale com o seu médico imediatamente caso tenha aumento de peso rápido. Imatinib Actavis poderá provocar retenção de água (retenção de líquidos grave).

Enquanto tomar Imatinib Actavis, o seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a ter o efeito desejado. Também fará análises sanguíneas e será pesado regularmente.

Crianças e adolescentes

Imatinib Actavis é também utilizado no tratamento de crianças com LMC. Não existe experiência em crianças com menos de 2 anos de idade com LMC. Existe experiência limitada em crianças com LLA Ph-positiva e muito limitada em crianças com MDS/MPD, DFSP e síndrome hipereosinofílica avançada/leucemia eosinofílica crónica.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Imatinib Actavis podem ter um crescimento mais lento que o normal. O médico irá controlar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Imatinib Actavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (como paracetamol) e incluindo medicamentos à base de plantas (como o hipericão). Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de Imatinib Actavis quando tomados simultaneamente. Esses medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Imatinib Actavis, quer aumentando os efeitos indesejáveis, quer tornando Imatinib Actavis menos eficaz. Imatinib Actavis pode fazer o mesmo a outros medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos que previnem a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Imatinib Actavis não é recomendado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, pois pode prejudicar o seu bebé. O seu médico analisará consigo os possíveis riscos de tomar Imatinib Actavis durante a gravidez.
- As mulheres que poderão engravidar deverão utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e durante 15 dias após pararem o tratamento.
- Não amamente durante o tratamento com Imatinib Actavis e durante 15 dias após parar o tratamento, dado que pode prejudicar o seu bebé.
- Durante o tratamento com Imatinib Actavis, os doentes preocupados com a sua fertilidade devem consultar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir tonturas ou sonolência ou ficar com a visão turva enquanto toma este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir bem.

Imatinib Actavis contém lecitina (soja)

Se é alérgico a amendoins ou a soja, não tome este medicamento.

Imatinib Actavis contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Imatinib Actavis

O seu médico prescreveu-lhe Imatinib Actavis porque sofre de uma doença grave. Imatinib Actavis pode ajudá-lo a combater esta doença.

No entanto, tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É importante que o faça enquanto o seu médico ou farmacêutico o disser. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não pare de tomar Imatinib Actavis até que o seu médico o diga. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu ou sente que já não precisa, fale imediatamente com o seu médico.

Que quantidade de Imatinib Actavis tomar

Utilização em adultos

O seu médico dir-lhe-á exatamente quantos comprimidos de Imatinib Actavis deve tomar.

- Caso faça tratamento para LMC:

A dose inicial habitual é de 600 mg a ser tomada em um comprimido de 400 mg mais 2 comprimidos de 100 mg **uma vez** por dia.

O seu médico poderá receitar uma dose superior ou inferior dependendo da resposta ao tratamento. Se a sua dose diária é de 800 mg (2 comprimidos), deve tomar um comprimido de manhã e o segundo comprimido à noite.

- Caso faça tratamento para LLA Ph-positiva:

A dose inicial é de 600 mg, a ser tomada em 1 comprimido de 400 mg mais 2 comprimidos de 100 mg **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas:

A dose inicial é 400 mg, a ser tomada em 1 comprimido **uma vez** por dia.

- Caso faça tratamento para a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crónica:

A dose inicial é de 100 mg, a ser tomada um comprimido de 100 mg **uma vez** por dia. O seu médico pode decidir aumentar a dose para 400 mg, a ser tomado um comprimido **uma vez** por dia, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Caso faça tratamento para DSFP:

A dose é de 800 mg por dia (2 comprimidos), a ser tomada em um comprimido de manhã e um comprimido à noite.

Utilização em crianças e adolescentes

O seu médico dir-lhe-á quantas cápsulas de Imatinib Actavis deve administrar à criança. A quantidade de Imatinib Actavis administrada dependerá do estado da criança, do seu peso e altura.

A dose diária total em crianças não deverá exceder 800 mg no caso de LMC e 600 mg no caso de LLA Ph-positiva. O tratamento pode ser administrado à criança numa única dose diária ou, alternativamente, a dose diária poderá ser dividida em duas administrações (metade de manhã e metade à noite).

Quando e como tomar Imatinib Actavis

- **Tome Imatinib Actavis com uma refeição.** Isto ajudá-lo-á a proteger o seu estômago de problemas quando tomar Imatinib Actavis.

- **Engula os comprimidos inteiros com um copo grande de água.**

A linha de incisão não se destina a quebrar o comprimido.

Se não conseguir engolir os comprimidos pode dissolvê-los num copo de água mineral ou sem gás ou sumo de maçã.

- Utilize cerca de 200 ml para cada comprimido de 400 mg.
- Mexa com uma colher até completa dissolução dos comprimidos.
- Uma vez dissolvido o comprimido, beba tudo no copo imediatamente. Vestígios de comprimidos dissolvidos podem ficar no copo.

Durante quanto tempo tomar Imatinib Actavis

Continue a tomar Imatinib Actavis diariamente durante o período recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Imatinib Actavis do que deveria

Caso acidentalmente tenha tomado demasiados comprimidos, fale com o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Imatinib Actavis

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto se estiver quase na hora da próxima dose, salte a dose esquecida.
- De seguida, continue com o horário de administração normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos indesejáveis são, geralmente, ligeiros a moderados.

Alguns efeitos indesejáveis poderão ser graves. Diga imediatamente ao seu médico se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) **ou frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Rápido aumento de peso. Imatinib Actavis pode causar que o seu organismo retenha água (retenção grave de líquidos).
- Sinais de infeção tais como febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca. Imatinib Actavis pode reduzir o número de glóbulos brancos, logo poderá apanhar infeções mais facilmente.
- Hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros (sem que se tenha magoado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) **ou raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor no peito, ritmo cardíaco irregular (sinais de problema cardíaco).
- Tosse, ter dificuldade em respirar ou respiração dolorosa (sinais de problemas respiratórios).
- Sensação de “cabeça oca”, tontura ou desmaio (sinais de tensão arterial baixa).
- Sentir-se mal (náuseas), com perda de apetite, urina de cor escura, amarelecimento da pele ou olhos (sinais de problemas no fígado).
- Erupção cutânea, vermelhidão da pele, com bolhas nos lábios, olhos, pele ou boca, descamação da pele, febre, aumento de manchas vermelhas ou púrpuras na pele, comichão, sensação de queimadura, erupção com pústulas (sinais de problemas na pele).
- Dor abdominal grave, sangue no vomitado, nas fezes ou na urina, escurecimento das fezes (sinais de problemas gastrointestinais).
- Diminuição grave do volume de urina, sensação de sede (sinais de problemas nos rins).
- Sentir-se mal (náuseas) com diarreia e vômitos, dor abdominal ou febre (sinais de problemas intestinais).
- Dor de cabeça grave, fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, perda súbita de consciência (sinais de problemas do sistema nervoso tais como hemorragia ou inchaço do crânio/cérebro).
- Palidez, sensação de cansaço e dificuldade em respirar e urina escura (sinais de baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos).
- Dores nos olhos ou deterioração da visão, derrames nos olhos.
- Dor nas ancas ou dificuldade em andar.
- Dormência ou arrefecimento dos dedos dos pés e das mãos (sinais de síndrome de Raynaud).
- Inchaço e vermelhidão repentina da pele (sinais de uma infecção da pele chamada de celulite).
- Dificuldades de audição.
- Fraqueza muscular e espasmos, alteração do ritmo cardíaco (sinais de alteração da quantidade de potássio no sangue).
- Nódos negros.
- Dor no estômago com mal-estar (náuseas).
- Espasmos musculares com febre, urina vermelho-acastanhada, dor ou fraqueza nos músculos (sinais de problemas musculares).
- Dor pélvica por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, com hemorragia vaginal inesperada, tonturas e desmaios devido à diminuição da pressão sanguínea (sinais de problemas nos ovários ou no útero).
- Náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames laboratoriais (ex. níveis elevados de potássio, ácido úrico e de cálcio e baixos níveis de fósforo no sangue).
- Coágulos em vasos sanguíneos pequenos (microangiopatia trombótica).

Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- Combinação de erupção cutânea grave generalizada, sensação de mal-estar, febre, nível alto de certos glóbulos brancos ou pele ou olhos amarelos (sinais de icterícia) com falta de ar, dor no peito/desconforto, redução grave do volume de urina e sensação de sede, etc. (sinais de reação alérgica relacionada com o tratamento).
- Insuficiência renal crónica.
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, **informe o seu médico imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça ou cansaço.
- Mal-estar (náuseas), mal-estar (vômitos), diarreia ou indigestão.
- Erupção cutânea.
- Câibras musculares ou dor nas articulações, nos músculos ou nos ossos, durante o tratamento com Imatinib Actavis ou após ter parado de tomar Imatinib Actavis.
- Inchaço dos tornozelos ou dos olhos.
- Aumento de peso.

Caso algum destes efeitos o afete gravemente, **avise o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anorexia, perda de peso ou alterações do paladar.
- Sensação de tontura ou fraqueza.
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Lacrimejo com comichão nos olhos, vermelhidão ou inchaço (conjuntivite), olhos lacrimejantes ou visão turva.
- Hemorragias nasais.
- Dor ou inchaço no abdómen, flatulência (gases), azia ou prisão de ventre.
- Comichão.
- Perda de cabelo anormal ou enfraquecimento.
- Dormência das mãos ou dos pés.
- Úlceras na boca.
- Dor e inchaço das articulações.
- Boca seca, pele seca ou olho seco.
- Diminuição ou aumento da sensibilidade cutânea.
- Afrontamentos, arrepios ou suores noturnos.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Vermelhidão e/ou inchaço das palmas das mãos e solas dos pés podendo ser acompanhadas de sensação de formigueiro e queimadura.
- Lesões na pele dolorosas e/ou com bolhas.
- Atraso no crescimento em crianças e adolescentes.

Caso algum destes efeitos seja grave, **avise o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imatinib Actavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostre sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imatinib Actavis

- A substância ativa é o mesilato de imatinib. Cada comprimido contém 400 mg de imatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, fumarato sódico de estearilo, sílica (coloidal hidrofóbica e anidra), álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, talco, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), lecitina (soja) (E322), goma de xantano (E145).

Qual o aspeto de Imatinib Actavis e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, amarelo escuro a acastanhado, gravado com o logótipo da empresa de um lado e "37", com linha de incisão no outro lado.

Tamanho das embalagens:

Os comprimidos são fornecidos em embalagens de blisters de alumínio de 10, 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Islândia

Fabricante

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.

Ireland

Tel: +353 214619040

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2015**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado