

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 50 mg capsule
Imatinib Actavis 100 mg capsule
Imatinib Actavis 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține imatinib 50 mg (sub formă de mesilat).

Imatinib Actavis 100 mg capsule

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

Imatinib Actavis 400 mg capsule

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Capsulă de dimensiune 3, cu cap de culoare galben deschis și corp de culoare galben deschis, marcată pe corp cu "50 mg" cu cerneală neagră.

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Capsulă de dimensiune 1, cu cap de culoare portocaliu deschis și corp de culoare portocaliu deschis, marcată pe corp cu "100 mg" cu cerneală neagră.

Imatinib Actavis 400 mg capsule

Capsulă de dimensiune 00, cu capac și corp de culoare portocalie opacă, marcată cu "400 mg" cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Actavis este indicat pentru tratamentul

- pacienților copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (bcr-abl) pozitiv (Ph+), la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- pacienților copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică, după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criza blastică.
- pacienților adulți cu LGC Ph+ în criză blastică.
- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.

- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (PDGF-R).
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1- PDGF-R α .

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

Imatinib Actavis este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

La pacienții adulți, adolescenți și copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe frecvențele totale de răspuns hematologic și citogenetic și pe supraviețuirea fără progresie a LGC, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei PDGF-R, experiența utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg/zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blasti $\geq 30\%$ în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

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

La pacienții în criză blastică, poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată ca 400 mg de două ori pe zi), în absența unor reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanțe: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari, pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei.

Doza în LGC la copii și adolescenți

La copii, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m² la copii cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat ca doză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineața și una seara. În prezent, recomandările privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 340 mg/m² pe zi la 570 mg/m² pe zi (a nu se depăși doza totală de 800 mg) în absența reacțiilor adverse severe provocate de medicament și a neutropeniei severe neasociate leucemiei sau trombocitopeniei, în următoarele situații: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari, pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei.

Doza în LLA Ph+ la pacienții adulți

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

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

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

Doze în LLA Ph+ la copii și adolescenți

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

Doza în MDS/MPD

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

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

Doza în SHE/LEC

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

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

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

Doza în PDFS

La pacienții adulți cu PDFS, doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și valorile serice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg, sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii de la 340 la 260 mg/m²/zi.

Reacții adverse hematologice

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

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$	1. Imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe).
MDS/MPD (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$	1. Imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m ²)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau plachete $< 50 \times 10^9/L$	1. Tratamentul cu imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib la doza redusă de 260 mg/m².
Criza blastică în LGC și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/L$	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN $\geq 1 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/L$, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.

Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m ²)	^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /L și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 ⁹ /L	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m². 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m². 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10⁹/L și numărul plachetelor ≥ 20 x 10⁹/L, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m².
PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /L	1. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10⁹/L și numărul plachetelor ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza de 600 mg. 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10⁹/L și/sau numărul plachetelor < 50 x 10⁹/L, se repetă punctul 1 și se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 400 mg.
NAN = număr absolute de neutrofile ^a apare după cel puțin 1 lună de tratament		

Grupe speciale de pacienți

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

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

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

Clasificarea disfuncției hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție

AST = aspartat aminotransferază

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

Pacienți vârstnici: Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la persoanele în vârstă. În studiile clinice care au inclus peste 20% pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, nu au fost observate diferențe semnificative ale farmacocineticii, asociate vârstei. Nu este necesară o recomandare specifică privind dozajul la persoanele în vârstă.

Mod de administrare

Doza prescrisă trebuie administrată pe cale orală la una dintre mese, împreună cu un pahar mare cu apă, pentru a reduce la minim riscul de iritație gastrointestinală. Dozele de 400 mg, respectiv 600 mg trebuie administrate ca doză zilnică unică, în timp ce doza de 800 mg trebuie administrată ca 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

În cazul pacienților (copii) incapabili de a înghiți capsulele, conținutul acestora poate fi diluat într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere. Deoarece studiile efectuate la animale au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere iar riscul potențial pentru fătul uman nu este cunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă care deschid capsule trebuie atenționate să manipuleze cu grijă conținutul acestora și să evite contactul cu pielea sau cu ochii sau inhalarea (vezi pct. 4.6). Mâinile trebuie spălate imediat după deschiderea capsulelor.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când imatinib se administrează concomitent cu inhibitori de proteaze, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimezidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, borteomib, docetaxel, chinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

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

Hipotiroidism

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

Hepatotoxicitate

Metabolizarea imatinibului se face predominant pe cale hepatică, numai 13% din excreție realizându-se pe cale renală. La pacienții cu disfuncție hepatică (ușoară, moderată sau severă), hemogramele periferice și valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Trebuie notat că pacienții cu GIST pot prezenta metastaze hepatice care pot duce la insuficiență hepatică.

Au fost observate cazuri de leziuni hepatice, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică, asociate utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu agenți chimioterapeutici în doze mari, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice grave. Funcția hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinib este administrat în asociere cu chimioterapii de asemenea corelate cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Retenție hidrică

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

Pacienți cu boli cardiace

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

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

Bolile mielodisplazice/mieloproliferative cu recombinații la nivelul genei PDGFR ar putea fi asociate cu valori crescute ale numărului eozinofilelor. Prin urmare, înainte de administrarea imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme și determinarea troponinei plasmatice la pacienții cu SHE/LEC, precum și la pacienții cu SMD/BMP asociate cu valori mari ale numărului eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avute în vedere consultații ulterioare de către un medic specialist cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni concomitent cu administrarea de imatinib.

Hemoragii gastro-intestinale

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

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

Sindrom de liză tumorală

Din cauza posibilității apariției sindromului de liză tumorală (SLT), anterior inițierii tratamentului cu imatinib se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor plasmatice mari de acid uric (vezi pct. 4.8).

Reactivarea hepatitei B

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

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

Fototoxicitate

Expunerea la lumina solară directă trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fototoxicității asociate cu tratamentul cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum îmbrăcăminte de protecție și cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

Microangiopatie trombotică

Inhibitorii de tirozin kinază BCR-ABL (TKI) au fost asociați cu microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv raportări individuale de cazuri pentru Imatinib Actavis (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient cărui i se administrează Imatinib Actavis, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13 sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Imatinib Actavis nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

La pacienții tratați cu imatinib, funcția hepatică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic.

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

Tratamentul pe termen lung cu imatinib poate fi asociat cu un declin semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, trebuie prescris tratament adecvat în conformitate cu recomandările terapeutice standard.

Copii și adolescenți

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

Excipient(i)

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

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

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

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

Substanțele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potențial riscul de eșec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de rifampicină 600 mg, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a C_{max} și a $ASC_{(0-\infty)}$ cu cel puțin 54% și 74% față de valorile corespunzătoare obținute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienți cu glioame maligne tratați cu imatinib în timpul administrării de medicamente antiepileptice inductoare enzimice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparație cu pacienții care nu utilizează MAEIE. Utilizarea concomitentă de rifampicină sau alți inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată.

Substanțe active a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de imatinib

Imatinib crește de 2 ori, respectiv de 3,5 ori C_{max} și ASC medii ale simvastatinei (substrat al CYP3A4), ceea ce indică o inhibare a CYP3A4 de către imatinib. De aceea, se recomandă prudență când se administrează imatinib concomitent cu substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil,

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

Din cauza riscului crescut de sângerări asociat utilizării de imatinib (de exemplu hemoragii), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard, în locul derivaților cumarinici cum este warfarina.

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

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

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

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

Există experiență clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienții LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și alte chimioterapii nu sunt foarte bine descrise. Poate crește incidența evenimentelor adverse la imatinib, cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia și altele, și s-a raportat că utilizarea concomitentă de L-asparaginază ar putea fi asociată cu hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). De aceea, utilizarea imatinibului în politerapii necesită precauție specială.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât și metabolitul său activ se pot distribui în laptele uman. Raportul concentrație în lapte/concentrație plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o distribuție mai mare a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația totală în lapte a imatinibului și a metabolitului său și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice nu a fost afectată fertilitatea la șobolani masculi și femele, deși au fost observate efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții tratați cu imatinib privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții bărbați preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu imatinib trebuie să discute cu medicul lor.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții cu afecțiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase afecțiuni interferente care pot face dificilă evaluarea cauzei reacțiilor adverse din cauza varietății simptomelor corelate cu boala de bază, progresiei acesteia și administrării concomitente a numeroase medicamente.

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

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

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

Diferitele reacții adverse cum sunt pleurezie, ascite, edem pulmonar și creștere rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub denumirea comună de „retenție hidrică”. Aceste reacții adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib și prin administrarea de diuretice și alte măsuri terapeutice de susținere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viața pacientului, iar câțiva pacienți în criză blastică cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au evidențiat date specifice de siguranță.

Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reactivare a Hepatitei B*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
<i>Rare</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Șoc anafilactic*
Tulburări hematologice și limfatice	
<i>Foarte frecvente</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare</i>	Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Frecvente</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie,

	hiperglicemie, hiponatriemie
<i>Rare</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare</i>	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee ²
<i>Frecvente</i>	Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite, tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare</i>	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Edem cerebral*
Tulburări oculare	
<i>Frecvente</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încetșată
<i>Mai puțin frecvente</i>	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
<i>Rare</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie vitreană*
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij, tinitus, surditate
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , edem pulmonar
<i>Rare</i>	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, efuziune pericardică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Pericardită*, tamponadă cardiacă*
Tulburări vasculare⁴	
<i>Frecvente</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tromboză/embolie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente</i>	Efuziune pleurală ⁵ , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență respiratorie acută ¹¹ *, boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastrointestinale	
<i>Foarte frecvente</i>	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale ⁶
<i>Frecvente</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare</i>	Colită, ileus, boală inflamatorie intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)*

Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare</i>	Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
<i>Rare</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), decolorarea unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Sindrom eritrodizestezie palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pseudoporfirie*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie, artralgie, dureri osoase ¹⁰
<i>Frecvente</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente</i>	Rigiditate articulară și musculară
<i>Rare</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Necroză avasculară/necroză la nivelul șoldului*, întârzierea creșterii la copii*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență renală cronică
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal
<i>Rare</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente</i>	Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
<i>Foarte frecvente</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
<i>Rare</i>	Creștere a amilazemiei

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

1. Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.
2. Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.
3. Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienți cu LGC transformată, comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
4. Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LGC transformată (LGC-FA și LGC-CB).
5. Efuziunea pleurală a fost raportată mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC) comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 6+7. Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.
8. Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.
9. În experiența de după punerea pe piață, s-a observat durere musculo-scheletică în timpul administrării tratamentului cu imatinib sau după întreruperea definitivă a administrării acestuia.
10. Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.
11. Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente.

Valori anormale ale analizelor de laborator

Parametrii hematologici

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

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

Parametrii biochimici

Creșterea marcantă a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau a bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienții cu LGC și a fost controlată în general prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puțin de 1% dintre pacienții cu LGC. La pacienții cu GIST (studiul B2222), la 6,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alanil-aminotransferază) și creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartat-aminotransferază) la 4,8% dintre pacienți. Creșterea bilirubinemiei a fost observată la mai puțin de 3% dintre pacienți.

Au existat cazuri de hepatită citolitică și colestatică și insuficiență hepatică; unele din aceste cazuri au avut evoluție fatală, inclusiv un pacient căruia i se administrase o doză mare de paracetamol.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reactivarea hepatitei B

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea acestui medicament este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul **sistemului național de raportare** descris în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Adulți

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

1800 până la 3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): Slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

6400 mg (doză unică): Un caz raportat în literatura de specialitate al unui pacient care a prezentat greață, vărsături, dureri abdominale, febră, edem facial, număr scăzut de neutrofile, valoare crescută a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

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

Copii și adolescenți

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de BCR-ABL tirozinază, codul ATC: L01EA01

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinază care inhibă puternic Bcr-Abl tirozinaza la nivel celular, *in vitro* și *in vivo*. Substanța activă inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice recent prelevate de la pacienții cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv și leucemie limfoblastică acută (LLA).

In vivo, medicamentul deține activitate anti-tumorală când este administrat în monoterapie la animalele purtătoare de celule tumorale Bcr-Abl pozitive.

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

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

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

A fost efectuat un studiu amplu, internațional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienți cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), aflați în faza blastică a bolii. În plus, au fost tratați copii în două studii de fază I (la pacienții cu LGC sau cu leucemie acută Ph+), și într-un studiu de fază II.

În cadrul studiului clinic, 38% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 60 ani și 12% au avut vârsta ≥ 70 ani.

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

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa dovezilor de leucemie (de exemplu dispariția blastilor din măduva hematogenă și din sânge, însă fără remisie totală în sângele periferic ca în cazul răspunsului complet), fie

ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior) (Tabelul 2). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Durata medie actuală estimată a supraviețuirii pacienților netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

Tabelul 2 Răspunsul în cadrul studiului asupra LGC la adulți

	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică mieloidă ($n=260$)
% de pacienți (ÎÎ95%)	
Răspuns hematologic ¹	31% (25,2-36,8)
Răspuns hematologic complet (RHC)	8%
Absența semnelor de leucemie (ASL)	5%
Revenire la faza cronică (RFC)	18%
Răspuns citogenetic major ²	15% (11,2-20,4)
Complet (Confirmat3) [ÎÎ 95%]	7%
Parțial	(2%) [0,6-4,4] 8%
¹Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni): RHC: În studiul 0102 [$NAN \geq 1,5 \times 10^9/L$, număr de plachete $\geq 100 \times 10^9/L$, fără blaști în sânge, blaști în MH $< 5\%$ și fără boală extramedulară] ASL Aceleași criterii ca pentru RHC, dar $NAN \geq 1 \times 10^9/L$ și număr de plachete $\geq 20 \times 10^9/L$ RFC $< 15\%$ blaști în MH și SP, $< 30\%$ blaști+promielocite în MH și SP, $< 20\%$ bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului. MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic ²Criterii de răspuns citogenetic: Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1-35%) ³ Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puțin o lună după studiul inițial al măduvei osoase.	

Copii și adolescenți: Un total de 26 pacienți copii cu vârsta < 18 ani, fie cu LGC în fază cronică ($n=11$), fie cu LGC în criză blastică sau cu leucemii acute cu Ph+ ($n=15$) au fost înrolați într-un studiu de fază I cu creșterea dozelor. Aceasta a fost o populație de pacienți intens tratată anterior, 46% primind anterior transplant de măduvă osoasă și 73% chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienții au fost tratați cu imatinib în doze de 260 mg/m²/zi ($n=5$), 340 mg/m²/zi ($n=9$), 440 mg/m²/zi ($n=7$) și 570 mg/m²/zi ($n=5$). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) au

obținut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parțial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienți copii cu LGC în fază cronică recent diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu imatinib 340 mg/m²/zi, fără întreruperi în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

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

Studii clinice în LLA Ph+

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

Rezultatele observate în cadrul unei populații de 211 pacienți nou diagnosticați cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 și AUS01) sunt în concordanță cu rezultatele descrise anterior. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducție (vezi tabelul 3) au condus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienți evaluabili) și o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienți evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienți evaluabili). Supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea totală (ST) a depășit constant 1 an și au fost superioare, în două studii (AJP01 și AUS01), verificării istorice (SFB p<0,001; ST p<0,0001).

Tabelul 3 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

Studiul ADE10	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisiei	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² i.v. (1 oră) ziua 1; C-Ara 60 mg/m ² i.v., zilele 22-25, 29-32

Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5
Studiul AAU02	
Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1000 mg/m ² /12 ore i.v.(3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/m ² i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
Studiul ADE04	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; Daunorubicină 45 mg/m ² i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/m ² i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; Vindesină 3 mg/m ² i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1; Etopozidă 250 mg/m ² i.v. (1 oră) zilele 4-5; C-Ara 2x 2 g/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
Studiul AJP01	
Tratament de inducție	CF 1,2 g/m ² i.v. (3 ore), ziua 1; Daunorubicină 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-3; Vincristină 1,3 mg/m ² i.v., zilele 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² și zi oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/m ² i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/m ² i.v., ziua 1; Prednisolon 60 mg/m ² oral, zilele 1-5
Studiul AUS01	
Tratament de inducție-consolidare	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; Doxorubicină 50 mg/m ² i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m ² i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)

Întreținere	VCR 2 mg i.v. lunar, timp de 13 luni; Prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni
Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.	
C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosfamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurină VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos	

Pacienți copii și adolescenți: în studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și tineri adulți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m² și zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinibul a fost administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

Tabelul 4 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301

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

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

Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Studii clinice în MDS/MPD

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

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

De asemenea, alți 24 pacienți cu MDS/MPD au fost raportați în 13 publicații. 21 pacienți au fost tratați cu imatinib 400 mg pe zi, în timp ce ceilalți 3 pacienți au fost tratați cu doze mai mici. La unsprezece pacienți, au fost detectate recombinații ale genei PDGF-R, 9 din aceștia obținând un RHC și 1 RHP. Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 2 și 79 ani. Într-o publicație recentă, informații actualizate de la 6 din acești 11 pacienți au arătat că toți acești pacienți au rămas în remisiune citogenetică (interval 32-38 luni). Aceeași publicație a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienți cu MDS/MPD cu recombinații ale genei PDGF-R (5 pacienți din studiul B2225). Acești pacienți au fost tratați cu imatinib

un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din acești pacienți, urmărirea depășește acum 4 ani. Unsprezece pacienți au obținut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităților citogenetice și o scădere sau dispariție a transcripțiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost susținute un timp median de 49 luni (interval 19-60), respectiv, 47 luni (interval 16-59). Rata totală a supraviețuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25-234). În general, administrarea imatinibului la pacienții fără translocație genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii cu MDS/MPD. În 4 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m² zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

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

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. În 3 publicații au fost raportați trei (3) pacienți cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 ani și 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m² zilnic sau în doze variind între 200 și 400 mg zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau molecular complet.

Studii clinice în PDFS

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica imatinibului

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

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala izoenzimă a citocromului uman P450 care catalizează biotransformarea imatinibului. Din medicația concomitentă posibilă (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 μM) și fluconazolul (CI50 118 μM) au demonstrat o inhibare a metabolizării imatinibului, care ar putea fi relevantă clinic.

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

Eliminare

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

Farmacocinetica în plasmă

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

Farmacocinetica populațională

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

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Ca și la pacienții adulți, imatinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți din ambele studii, de fază I și fază II. La copii și adolescenți, administrarea unor doze de 260, respectiv 340 mg/m²/zi a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC₍₀₋₂₄₎ în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 mg/m²/zi a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea repetată de doze zilnice unice.

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienții copii și adolescenți cu tulburări hematologice (LGC, LLA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului crește direct proporțional cu suprafața corporală (SC). După corecția efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la imatinib. Analiza a confirmat faptul că expunerea la imatinib a pacienților copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m² o dată pe zi (fără a se depăși 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m² o dată pe zi (fără a se depăși 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienților adulți cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

Insuficiența funcțiilor unor organe

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu cu doze administrate oral la șobolan, privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate scurgeri vaginale de culoare roșie, fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fetoși născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația F1, la aceeași doză, greutatea corporală medie a scăzut de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în generația F1 nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu

se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele cât și pentru generația F1, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m². Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înțărcare) a fost observată o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii pediatrică medii, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m².

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

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg/zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi și de 0,4 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m²/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg/zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoamele intestinului subțire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori sau o dată expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi și de 1,2 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m²/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg/zi.

Mecanismul și relevanța pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolan nu au fost clarificate.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Copovidonă
Crospovidonă
Stearil fumarat de sodiu
Oxid de siliciu coloidal hidrofobic
Oxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol
Soluție de amoniac
Hidroxid de potasiu

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Copovidonă
Crospovidonă
Stearil fumarat de sodiu
Oxid de siliciu coloidal hidrofobic
Oxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula

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

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol
Soluție de amoniac
Hidroxid de potasiu

Imatinib Actavis 400 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Copovidonă
Crospovidonă
Stearil fumarat de sodiu
Oxid de siliciu coloidal hidrofobic
Oxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac Glaze-45%

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Soluție de amoniac 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Blister din Al/PVC/Aclar. Un blister conține 10 capsule.

Ambalaj cu 30 sau 90 de capsule.

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Blister din Al/PVC/Aclar. Un blister conține 8 sau 10 capsule.

Ambalaj cu 24, 48, 60, 96, 120 sau 180 de capsule.

Imatinib Actavis 400 mg capsule

Blister din Al/PVC/Aclar. Un blister conține 10 capsule.

Ambalaj cu 10, 30, 60 sau 90 de capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Manipularea de către femeile aflate la vârstă fertilă a capsulelor deschise

Deoarece studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere iar riscul potențial asupra fătului este necunoscut, femeile aflate la vârstă fertilă care deschid capsule trebuie sfătuite să manipuleze cu precauție conținutul acestora și să evite contactul cu pielea și ochii sau inhalarea (vezi pct. 4.6). Măinile trebuie spălate imediat după manipularea capsulelor deschise.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imatinib Actavis 50 mg capsule

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg capsule

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 capsule

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 aprilie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate
Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lecitină 0,19 mg (din soia) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lecitină 0,75 mg (din soia) (E322).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, cu diametru de 9,2 mm, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o față și cu "36" și linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de formă ovală, biconvexă, 18,6x6,6 mm, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o față și cu "37" și linie mediană pe cealaltă față. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imatinib Actavis este indicat pentru tratamentul

- pacienților copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (bcr-abl) pozitiv (Ph+), la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie.
- pacienților copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică, după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criza blastică.
- pacienților adulți cu LGC Ph+ în criză blastică.
- pacienților adulți, adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.
- pacienților adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.

- pacienților adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinațiilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (PDGF-R).
- pacienților adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1- PDGF-R α .

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

Imatinib Actavis este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

La pacienții adulți, adolescenți și copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe frecvențele totale de răspuns hematologic și citogenetic și pe supraviețuirea fără progresie a LGC, ratele de răspuns hematologice și citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC și ratele obiective de răspuns ale pacienților adulți cu PDFS inoperabile și/sau metastatice. La pacienții cu MDS/MPD asociate recombinațiilor genei PDGF-R, experiența utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creșterea duratei de viață pentru aceste boli.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza în LGC la pacienții adulți

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg/zi pentru pacienții adulți aflați în criză blastică. Criza blastică este definită prin blasti $\geq 30\%$ în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

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

La pacienții în criză blastică, poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată ca 400 mg de două ori pe zi), în absența unor reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanțe: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari, pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei.

Doza în LGC la copii și adolescenți

La copii, dozele trebuie stabilite în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m² la copii cu LGC în fază cronică și în fazele avansate ale LGC (a nu se depăși doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat ca doză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize – una dimineata și una seara. În prezent, recomandările privind doza se bazează pe un număr mic de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu există experiență privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 340 mg/m² pe zi la 570 mg/m² pe zi (a nu se depăși doza totală de 800 mg) în absența reacțiilor adverse severe provocate de medicament și a neutropeniei severe neasociate leucemiei sau trombocitopeniei, în următoarele situații: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariție a răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior. Având în vedere potențialul de creștere a incidenței reacțiilor adverse la doze mai mari, pacienții trebuie atent monitorizați după creșterea dozei.

Doza în LLA Ph+ la pacienții adulți

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

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

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

Doze în LLA Ph+ la copii și adolescenți

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

Doza în MDS/MPD

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

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

Doza în SHE/LEC

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

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

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

Doza în PDFS

La pacienții adulți cu PDFS, doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi.

Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

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

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și valorile serice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg, sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii de la 340 la 260 mg/m²/zi.

Reacții adverse hematologice

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

Ajustări ale dozei în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei:

SHE/LEC (doza inițială 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$	1. Imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe).
MDS/MPD (doza inițială 400 mg) SHE/LEC (la doza de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$	1. Imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LGC la copii și adolescenți (la doza de 340 mg/m ²)	NAN $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau plachete $< 50 \times 10^9/L$	1. Tratamentul cu imatinib se întrerupe până când NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariția reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la $< 1,0 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 50 \times 10^9/L$, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib la doza redusă de 260 mg/m².
Criza blastică în LGC și LLA Ph+ (doza inițială 600 mg)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/L$ și/sau numărul plachetelor $< 10 \times 10^9/L$	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN $\geq 1 \times 10^9/L$ și numărul plachetelor $\geq 20 \times 10^9/L$, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.

Faza accelerată a LGC și criza blastică la copii și adolescenți (doza inițială 340 mg/m ²)	^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /L și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 ⁹ /L	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m². 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m². 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10⁹/l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10⁹/L, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m².
PDFS (la doza de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /L	1. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10⁹/L și numărul plachetelor ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza de 600 mg. 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10⁹/L și/sau numărul plachetelor < 50 x 10⁹/L, se repetă punctul 1 și se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 400 mg.
NAN = număr absolute de neutrofile ^a apare după cel puțin 1 lună de tratament		

Grupe speciale de pacienți

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

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

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

Clasificarea disfuncției hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituție

AST = aspartat aminotransferază

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

Pacienți vârstnici: Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la persoanele în vârstă. În studiile clinice care au inclus peste 20% pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, nu au fost observate diferențe semnificative ale farmacocineticii, asociate vârstei. Nu este necesară o recomandare specifică privind dozajul la persoanele în vârstă.

Mod de administrare

Pentru dozele de 400 mg și peste (vezi recomandarea de mai sus privind dozele), este disponibil un comprimat de 400 mg (non-divizibil).

Pentru doze, altele decât 400 mg și 800 mg (vezi recomandarea privind dozele de mai jos), este disponibil un comprimat divizibil de 100 mg.

Doza prescrisă trebuie administrată pe cale orală la una dintre mese, împreună cu un pahar mare cu apă, pentru a reduce la minim riscul de iritație gastrointestinală. Dozele de 400 mg, respectiv 600 mg trebuie administrate ca doză zilnică unică, în timp ce doza de 800 mg trebuie administrată ca 400 mg de două ori pe zi, dimineața și seara.

În cazul pacienților incapabili de a înghiți comprimatele filmate, comprimatele pot fi dizolvate într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie introduse într-o cantitate adecvată de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg și 200 ml pentru un comprimat de 400 mg) și amestecate cu o lingură. Suspensia trebuie administrată imediat după dezintegrarea completă a comprimatului (comprimatelor).

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la soia sau la alune.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacțiuni medicamentoase. Este necesară precauție atunci când imatinib se administrează concomitent cu inhibitori de proteaze, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, pimoziidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, borteomib, docetaxel, chinidină) sau warfarină și alte derivate cumarinice (vezi pct. 4.5).

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

Hipotiroidism

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

Hepatotoxicitate

Metabolizarea imatinibului se face predominant pe cale hepatică, numai 13% din excreție realizându-se pe cale renală. La pacienții cu disfuncție hepatică (ușoară, moderată sau severă), hemogramele periferice și valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Trebuie notat că pacienții cu GIST pot prezenta metastaze hepatice care pot duce la insuficiență hepatică.

Au fost observate cazuri de leziuni hepatice, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică, asociate utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu agenți chimioterapeutici în doze mari, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice grave. Funcția hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinib este administrat în asociere cu chimioterapii de asemenea corelate cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Retenție hidrică

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

Pacienți cu boli cardiace

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

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

Bolile mielodisplazice/mieloproliferative cu recombinații la nivelul genei PDGFR ar putea fi asociate cu valori crescute ale numărului eozinofilelor. Prin urmare, înaintea administrării imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme și determinarea troponinei plasmatice la pacienții cu SHE/LEC, precum și la pacienții cu SMD/BMP asociate cu valori mari ale numărului eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la inițierea tratamentului trebuie avute în vedere consultații ulterioare de către un medic specialist cardiolog și utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acțiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni concomitent cu administrarea de imatinib.

Hemoragii gastro-intestinale

În cadrul studiului la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, s-au raportat atât hemoragii gastrointestinale cât și intratumorale (vezi pct. 4.8). Pe baza datelor disponibile, nu s-au identificat factori

predispozanți (de exemplu: mărimea tumorii, localizarea tumorii, tulburări de coagulare) care să plaseze pacienții cu GIST la un risc mai mare pentru oricare dintre cele două tipuri de hemoragie. Deoarece creșterea vascularizării și predispoziția pentru sângerare sunt parte din natura și evoluția clinică a GIST, trebuie aplicate tuturor pacienților practici și proceduri standard pentru monitorizarea și controlul hemoragiei.

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

Sindrom de liză tumorală

Din cauza posibilității apariției sindromului de liză tumorală (SLT), anterior inițierii tratamentului cu imatinib se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor plasmatiche mari de acid uric (vezi pct. 4.8).

Reactivarea hepatitei B

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

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

Fototoxicitate

Expunerea la lumina solară directă trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fototoxicității asociate cu tratamentul cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum îmbrăcăminte de protecție și cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

Microangiopatie trombotică

Inhibitorii de tirozin kinază BCR-ABL (TKI) au fost asociați cu microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv raportări individuale de cazuri pentru Imatinib Actavis (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient cărui i se administrează Imatinib Actavis, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13 sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Imatinib Actavis nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

La pacienții tratați cu imatinib, funcția hepatică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic.

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

Tratamentul pe termen lung cu imatinib poate fi asociat cu un declin semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale. Prin urmare, funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu imatinib și monitorizată atent pe durata tratamentului, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se observă disfuncția renală, trebuie prescris tratament adecvat în conformitate cu recomandările terapeutice standard.

Copii și adolescenți

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

Excipienți

Lecitină (din soia)

Acest medicament conține lecitină (din soia). Pacienții alergici la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de imatinib:

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

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de imatinib:

Substanțele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potențial riscul de eșec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de rifampicină 600 mg, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a C_{max} și a $ASC_{(0-\infty)}$ cu cel puțin 54% și 74% față de valorile corespunzătoare obținute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienți cu gliome maligne tratați cu imatinib în timpul administrării de medicamente

antiepileptice inductoare enzimactice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparație cu pacienții care nu utilizează MAEIE. Utilizarea concomitentă de rifampicină sau alți inductori puternici ai CYP3A4 și imatinib trebuie evitată.

Substanțe active a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de imatinib:

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

Din cauza riscului crescut de sângerări asociat utilizării de imatinib (de exemplu hemoragii), pacienților care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard, în locul derivaților cumarinici cum este warfarina.

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

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

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

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

Există experiență clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienții LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacțiunile medicamentoase dintre imatinib și alte chimioterapii nu sunt foarte bine descrise. Poate crește incidența evenimentelor adverse la imatinib, cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia și altele, și s-a raportat că utilizarea concomitentă de L-asparaginază ar putea fi asociată cu hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). De aceea, utilizarea imatinibului în politerapii necesită precauție specială.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informații limitate privind distribuția imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât și metabolitul său activ se pot distribui în laptele uman. Raportul concentrație în lapte/concentrație plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib și 0,9 pentru metabolit, sugerând o distribuție mai mare a metabolitului în lapte. Având în vedere concentrația totală în lapte a imatinibului și a metabolitului său și consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de așteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice nu a fost afectată fertilitatea la șobolani masculi și femele, deși au fost observate efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienții tratați cu imatinib privind efectul acestuia asupra fertilității masculine și gametogenezei. Pacienții bărbați preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu imatinib trebuie să discute cu medicul lor.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții cu afecțiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase afecțiuni interferente care pot face dificilă evaluarea cauzei reacțiilor adverse din cauza varietății simptomelor corelate cu boala de bază, progresiei acesteia și administrării concomitente a numeroase medicamente.

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

Reacțiile adverse au fost similare pentru toate indicațiile, cu două excepții. La pacienții cu LGC s-a observat un procent mai mare al mielosupresiei față de pacienții cu GIST, fapt determinat probabil de boala de bază. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu GIST inoperabile și/sau metastatice, 7 pacienți (5%) au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC: sângerări gastrointestinale (3 pacienți), sângerări intratumorale (3 pacienți) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca locația tumorilor

gastrointestinale să fi fost sursa sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale și tumorale pot fi grave și uneori letale. Cele mai frecvent raportate reacții adverse determinate de medicament ($\geq 10\%$) în ambele situații au fost greață ușoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, mialgie, crampe musculare și erupții cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile și au fost descrise în principal ca edeme periorbitare sau edeme ale membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe și pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susținere sau prin reducerea dozei de imatinib.

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

Diferitele reacții adverse cum sunt pleurezie, ascite, edem pulmonar și creștere rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub denumirea comună de „retenție hidrică”. Aceste reacții adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib și prin administrarea de diuretice și alte măsuri terapeutice de susținere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viața pacientului, iar câțiva pacienți în criză blastică cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au evidențiat date specifice de siguranță.

Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacțiile adverse și frecvențele acestora prezentate în Tabelul 1 au la bază principalele studii de înregistrare.

Tabelul 1 Rezumat sub formă de tablet al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie ¹ , sinuzită, celulită, infecție a căilor respiratorii superioare, gripă, infecție a tractului urinar, gastroenterită, sepsis
<i>Rare</i>	Micoză
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reactivare a Hepatitei B*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
<i>Rare</i>	Sindrom de liză tumorală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii*
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Șoc anafilactic*
Tulburări hematologice și limfatice	

<i>Foarte frecvente</i>	Neutropenie, trombocitopenie, anemie
<i>Frecvente</i>	Pancitopenie, neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie
<i>Rare</i>	Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Frecvente</i>	Anorexie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipokaliemie, creștere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie
<i>Rare</i>	Hiperkaliemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Depresie, scădere a libidoului, anxietate
<i>Rare</i>	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee ²
<i>Frecvente</i>	Amețeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Migrenă, somnolență, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniștite, tremor, hemoragie cerebrală
<i>Rare</i>	Creștere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Edem cerebral*
Tulburări oculare	
<i>Frecvente</i>	Edem palpebral, creștere a secreției lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente</i>	Iritație oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular
<i>Rare</i>	Cataractă, glaucom, edem papilar
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hemoragie vitreană*
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij, tinitus, surditate
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Palpitații, tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă ³ , edem pulmonar
<i>Rare</i>	Tulburări de ritm, fibrilație atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, efuziune pericardică
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Pericardită*, tamponadă cardiacă*
Tulburări vasculare⁴	
<i>Frecvente</i>	Eritem facial, hemoragie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremități reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tromboză/embolie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente</i>	Dispnee, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente</i>	Efuziune pleurală ⁵ , dureri faringolaringiene, faringită
<i>Rare</i>	Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență respiratorie acută ¹¹ *, boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastrointestinale	

<i>Foarte frecvente</i>	Greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale ⁶
<i>Frecvente</i>	Flatulență, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, gastrită
<i>Mai puțin frecvente</i>	Stomatită, ulcerație bucală, hemoragie gastrointestinală ⁷ , eructație, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită
<i>Rare</i>	Colită, ileus, boală inflamatorie intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ileus/obstrucție intestinală*, perforație gastrointestinală*, diverticulită*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)*
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hiperbilirubinemie, hepatită, icter
<i>Rare</i>	Insuficiență hepatică ⁸ , necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente</i>	Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente</i>	Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpirație nocturnă, reacție de fotosensibilitate
<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupție cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudorație, urticarie, echimoză, tendință crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclație, foliculită, peteșii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupții buloase
<i>Rare</i>	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), decolorarea unghiilor, angioedem, erupție cutanată veziculară, eritem polimorf, vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Sindrom eritrodizestezie palmoplantar*, keratoză lichenoidă*, lichen plan*, necroliză epidermică toxică*, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pseudoporfirie*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente</i>	Spasme și crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie ⁹ , artralgie, dureri osoase ¹⁰
<i>Frecvente</i>	Tumefiere a articulațiilor
<i>Mai puțin frecvente</i>	Rigiditate articulară și musculară
<i>Rare</i>	Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Necroză avasculară/necroză la nivelul șoldului*, întârzierea creșterii la copii*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri renale, hematurie, insuficiență renală acută, creștere a frecvenței micțiunilor
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență renală cronică
Tulburări ale aparatului genital și ale sânilui	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Ginecomastie, disfuncție erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncție sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal
<i>Rare</i>	Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente</i>	Retenție de lichide și edeme, fatigabilitate
<i>Frecvente</i>	Slăbiciune, febră, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară

<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri toracice, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
<i>Foarte frecvente</i>	Creștere ponderală
<i>Frecvente</i>	Scădere ponderală
<i>Mai puțin frecvente</i>	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
<i>Rare</i>	Creștere a amilazemiei

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

1. Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienții cu LGC transformată și la pacienții cu GIST.
2. Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienții cu GIST.
3. Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficiența cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienți cu LGC transformată, comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
4. Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST și cu LGC transformată (LGC-FA și LGC-CB).
5. Efuziunea pleurală a fost raportată mai frecvent la pacienții cu GIST și la pacienții cu LGC transformată (LGC-AP și LGC-BC) comparativ cu pacienții cu LGC în fază cronică.
- 6+7. Durerile abdominale și hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienții cu GIST.
8. Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficiență hepatică și necroză hepatică.
9. În experiența de după punerea pe piață, s-a observat durere musculo-scheletică în timpul administrării tratamentului cu imatinib sau după întreruperea definitivă a administrării acestuia.
10. Durerile musculo-scheletice și reacțiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienții cu LGC decât la pacienții cu GIST.
11. Au fost raportate cazuri letale la pacienții cu boală avansată, infecții severe, neutropenie severă și alte boli grave concomitente.

Valori anormale ale analizelor de laborator

Parametrii hematologici

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

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

Parametrii biochimici

Creșterea marcantă a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau a bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienții cu LGC și a fost controlată în general prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puțin de 1% dintre pacienții cu LGC. La pacienții cu GIST (studiul B2222), la 6,8% dintre pacienți au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alanil-aminotransferază) și creșteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartat-aminotransferază) la 4,8% dintre pacienți. Creșterea bilirubinemiei a fost observată la mai puțin de 3% dintre pacienți.

Au existat cazuri de hepatită citolitică și colestatică și insuficiență hepatică; unele din aceste cazuri au avut evoluție fatală, inclusiv un pacient căruia i se administrase o doză mare de paracetamol.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reactivarea hepatitei B

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea acestui medicament este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Adulți

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

1800 până la 3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): Slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

6400 mg (doză unică): Un caz raportat în literatura de specialitate al unui pacient care a prezentat greață, vărsături, dureri abdominale, febră, edem facial, număr scăzut de neutrofile, valoare crescută a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

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

Copii și adolescenți

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de BCR-ABL tirozinază, codul ATC: L01EA01

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinază care inhibă puternic Bcr-Abl tirozin kinaza la nivel celular, *in vitro* și *in vivo*. Substanța activă inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza liniilor celulare Bcr-Abl pozitive, precum și a celulelor leucemice recent prelevate de la pacienții cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv și leucemie limfoblastică acută (LLA).

In vivo, medicamentul deține activitate anti-tumorală când este administrat în monoterapie la animalele purtătoare de celule tumorale Bcr-Abl pozitive.

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

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

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

A fost efectuat un studiu amplu, internațional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienți cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), aflați în faza blastică a bolii. În plus, au fost tratați copii în două studii de fază I (la pacienții cu LGC sau cu leucemie acută Ph+), și într-un studiu de fază II.

În cadrul studiului clinic, 38% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 60 ani și 12% au avut vârsta ≥ 70 ani.

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

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa dovezilor de leucemie (de exemplu dispariția blastilor din măduva hematogenă și din sânge, însă fără remisie totală în sângele periferic ca în cazul răspunsului complet), fie ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienți au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienții netratați anterior și 22% la pacienții tratați anterior) (Tabelul 2). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienții tratați cu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Durata medie actuală estimată a supraviețuirii pacienților netratați și tratați anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

Tabelul 2 Răspunsul în cadrul studiului asupra LGC la adulți

	Studiul 0102 date după 38 luni Criza blastică mieloidă ($n=260$)
% de pacienți (Î95%)	
Răspuns hematologic ¹	31% (25,2-36,8)
Răspuns hematologic complet (RHC)	8%
Absența semnelor de leucemie (ASL)	5%
Revenire la faza cronică (RFC)	18%
Răspuns citogenetic major ²	15% (11,2-20,4)
Complet (Confirmat3) [Î95%]	7%
Parțial	(2%) [0,6-4,4] 8%
¹Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni): RHC: În studiul 0102 [$NAN \geq 1,5 \times 10^9/L$, număr de plachete $\geq 100 \times 10^9/L$, fără blaști în sânge, blaști în MH $< 5\%$ și fără boală extramedulară] ASL Aceleași criterii ca pentru RHC, dar $NAN \geq 1 \times 10^9/L$ și număr de plachete $\geq 20 \times 10^9/L$ RFC $< 15\%$ blaști în MH și SP, $< 30\%$ blaști+promielocite în MH și SP, $< 20\%$ bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei și ficatului. MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic ²Criterii de răspuns citogenetic: Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât și cele parțiale: complet (0% Ph+ metafaze), parțial (1-35%)	

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

Copii și adolescenți: Un total de 26 pacienți copii cu vârsta < 18 ani, fie cu LGC în fază cronică (n=11), fie cu LGC în criză blastică sau cu leucemii acute cu Ph+ (n=15) au fost înrolați într-un studiu de fază I cu creșterea dozelor. Aceasta a fost o populație de pacienți intens tratată anterior, 46% primind anterior transplant de măduvă osoasă și 73% chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienții au fost tratați cu imatinib în doze de 260 mg/m²/zi (n=5), 340 mg/m²/zi (n=9), 440 mg/m²/zi (n=7) și 570 mg/m²/zi (n=5). Din 9 pacienți cu LGC în fază cronică și date citogenetice disponibile, 4 (44%) și 3 (33%) au obținut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parțial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienți copii cu LGC în fază cronică recent diagnosticată sau netratată au fost înrolați într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienții au fost tratați cu imatinib 340 mg/m²/zi, fără întreruperi în absența toxicității limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienții copii nou diagnosticați cu LGC cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoțită de apariția unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulți. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parțial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienților care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 și 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

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

Studii clinice în LLA Ph+

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

Rezultatele observate în cadrul unei populații de 211 pacienți nou diagnosticați cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 și AUS01) sunt în concordanță cu rezultatele descrise anterior. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducție (vezi tabelul 3) au condus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienți evaluabili) și o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienți evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienți evaluabili). Supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea totală (ST) a depășit constant 1 an și au fost superioare, în două studii (AJP01 și AUS01), verificării istorice (SFB p<0,001; ST p<0,0001).

Tabelul 3 Tratamentul chimioterapic utilizat în asociere cu imatinib

Studiul ADE10	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3, 4, 5; MTX 12 mg intratecal, ziua 1
Inducția remisiei	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15; CF 500 mg/m ² i.v. (1 oră) ziua 1; C-Ara 60 mg/m ² i.v., zilele 22-25, 29-32
Tratament de consolidare I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ore), zilele 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, zilele 1-20
Tratament de consolidare II, IV	C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-5
Studiul AAU02	
Tratament de inducție (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicină 30 mg/m ² i.v., zilele 1-3, 15-16; VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22; CF 750 mg/m ² i.v., zilele 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, zilele 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, zilele 1-28; MTX 15 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; C-Ara 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22; Metilprednisolon 40 mg intratecal, zilele 1, 8, 15, 22
Consolidare (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1000 mg/m ² /12 ore i.v. (3 ore), zilele 1-4; Mitoxantronă 10 mg/m ² i.v. zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1; Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1
Studiul ADE04	
Prefază	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; CF 200 mg/m ² i.v., zilele 3-5; MTX 15 mg intratecal, ziua 1
Tratament de inducție I	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20; Daunorubicină 45 mg/m ² i.v., zilele 6-7, 13-14
Tratament de inducție II	CF 1 g/m ² i.v. (1 oră), zilele 26, 46; C-Ara 75 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, zilele 26-46
Tratament de consolidare	DEX 10 mg/m ² oral, zilele 1-5; Vindesină 3 mg/m ² i.v., ziua 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1; Etopozidă 250 mg/m ² i.v. (1 oră) zilele 4-5; C-Ara 2x 2 g/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5
Studiul AJP01	
Tratament de inducție	CF 1,2 g/m ² i.v. (3 ore), ziua 1; Daunorubicină 60 mg/m ² i.v. (1 oră), zilele 1-3; Vincristină 1,3 mg/m ² i.v., zilele 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² și zi oral
Tratament de consolidare	Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, și C-Ara 2 g/m ² i.v. (q 12 ore), zilele 2-3, timp de 4 cicluri
Întreținere	VCR 1,3 g/m ² i.v., ziua 1;

Prednisolon 60 mg/m ² oral, zilele 1-5	
Studiul AUS01	
Tratament de inducție-consolidare	Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m ² i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1-3; Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11; Doxorubicină 50 mg/m ² i.v. (24 ore), ziua 4; DEX 40 mg pe zi în zilele 1-4 și 11-14, alternând cu MTX 1 g/m ² i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m ² i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2-3 (în total 8 cure)
Întreținere	VCR 2 mg i.v. lunar, timp de 13 luni; Prednisolon 200 mg oral, 5 zile pe lună timp de 13 luni
Toate tipurile de tratament includ administrarea de steroizi pentru profilaxia SNC.	
C-Ara: citozină arabinozidă; CF: ciclofosfamidă; DEX: dexametazonă; MTX: metotrexat, 6-MP: 6-mercaptopurină VM26: tenipozidă; VCR: vincristină; IDA: idarubicină; i.v.: intravenos	

Pacienți copii și adolescenți: în studiul I2301, un total de 93 pacienți copii, adolescenți și tineri adulți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluși într-un studiu deschis, multicentric, secvențial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, și li s-a administrat tratament cu imatinib (340 mg/m² și zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducție. Imatinibul a fost administrat intermitent în cohortele 1-5, cu o durată a tratamentului mărită și cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienții din cohorta 5 (n=50) a îmbunătățit rata de supraviețuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără imatinib (69,6% față de 31,6%). Rata estimată de supraviețuire totală (ST) la 4 ani la pacienții din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienți din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

Tabelul 4 Tratamentul chimioterapie utilizat în asociere cu imatinib în studiul I2301

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

	G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m²/zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 1 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m² în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m² la ora 36, IV; 15 mg/m² IV sau PO q6h x 6 doses)iii: Zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m², q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m², IM): ziua 44
Bloc reinducție 2 (3 săptămâni)	VCR (1.5 mg/m²/zi, IV): zilele 1, 8 și 15 DAUN (45 mg/m²/zi bolus, IV): zilele 1 și 2 CPM (250 mg/m²/doză q12h x 4 dozele, iv): zilele 3 și 4 PEG-ASP (2500 IUnități/m², IM): ziua 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 5-14 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 15 DEX (6 mg/m²/zi, PO): zilele 1-7 și 15-21
Bloc intensificare 2 (9 săptămâni)	Metotrexat (5 g/m² în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 și 15 Leucovorin (75 mg/m² la ora 36, IV; 15 mg/m² IV sau PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2, 3, 16 și 17 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1 și 22 VP-16 (100 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 CPM (300 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 MESNA (150 mg/m²/zi, IV): zilele 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 27-36 până la NAN > 1500 după valoarea cea mai redusă ARA-C (3 g/m², q12h, IV): zilele 43, 44 L-ASP (6000 IUnități/m², IM): ziua 44
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 1–4	MTX (5 g/m² în decurs de 24 ore, IV): zi 1 Leucovorin (75 mg/m² la ora 36, IV; 15 mg/m² IV sau PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2 și 3 Tratament triplu IT (în funcție de vârstă): zilele 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m²/zi PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/zi, PO): zilele 8-28 Metotrexat (20 mg/m²/week, PO): zilele 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): zilele 29-33 CPM (300 mg/m², IV): zilele 29-33 MESNA IV zilele 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): zilele 34-43
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclul 5	Iradiere craniană (numai Bloc 5) 12 Gy în 8 fracții pentru toți pacienții care sunt CNS1 și CNS2 la diagnosticare 18 Gy în 10 fracții pentru pacienții care sunt CNS3 la diagnosticare

	VCR (1,5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, PO): zilele 11-56 (Reținere 6-MP în zilele 6-10 de iradiere craniană, începând cu ziua 1 din Ciclul 5. Începere 6-MP în prima zi după finalizarea iradierii craniene.) Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, PO): zilele 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Întreținere (cicluri de 8 săptămâni) Ciclurile 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /zi, IV): zilele 1, 29 DEX (6 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /zi, PO): zilele 1-56 Metotrexat (20 mg/m ² /săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Studii clinice în MDS/MPD

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

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

MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%), respectiv 11/17 (64,7%).

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

Nu există studii controlate efectuate la pacienți copii cu MDS/MPD. În 4 publicații au fost raportați cinci (5) pacienți cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 3 luni și 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 și 340 mg/m² zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

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

Nu există studii controlate la copii și adolescenți cu SHE/LEC. În 3 publicații au fost raportați trei (3) pacienți cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-R. Vârsta acestor pacienți a variat între 2 ani și 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m² zilnic sau în doze variind între 200 și 400 mg zilnic. Toți pacienții au obținut un răspuns hematologic, citogenetic și/sau molecular complet.

Studii clinice în PDFS

S-a desfășurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienți cu PDFS tratați zilnic cu 800 mg imatinib. Vârsta pacienților cu PDFS a fost cuprinsă între 23 și 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o inițială intervenție chirurgicală rezectivă și considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenție chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu.

Evidența principală a eficacității s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienți înrolați, 9 au răspuns, unul complet și 8 parțial. Trei dintre cei care au răspuns parțial au fost ulterior declarați fără boală, prin intervenție chirurgicală. Durata medie a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportați alți 6 pacienți cu DFSP tratați cu imatinib în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni și 49 ani. Pacienții adulți, raportați în literatura publicată, au fost tratați fie cu 400 mg (4 cazuri) sau 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Cinci (5) pacienți au răspuns, 3 complet și 2 parțial. Durata medie a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni și mai mult de 20 luni. Translocația t(17;22)[(q22;q13)], sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toți cei care au răspuns la tratamentul cu imatinib.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica imatinibului

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

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala izoenzimă a citocromului uman P450 care catalizează biotransformarea imatinibului. Din medicația concomitentă posibilă (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 μ M) și fluconazolul (CI50 118 μ M) au demonstrat o inhibare a metabolizării imatinibului, care ar putea fi relevantă clinic.

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

Eliminare

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

Farmacocinetica în plasmă

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

Farmacocinetica populațională

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

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Ca și la pacienții adulți, imatinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți din ambele studii, de fază I și fază II. La copii, administrarea unor doze de 260, respectiv 340 $\text{mg/m}^2/\text{zi}$ a determinat aceeași expunere ca administrarea la pacienții adulți a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea $\text{ASC}_{(0-24)}$ în ziua 8 și ziua 1 la doza de 340 $\text{mg/m}^2/\text{zi}$ a evidențiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea repetată de doze zilnice unice.

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

Insuficiența funcțiilor unor organe

Imatinib și metabolizii săi nu se excretă în proporție semnificativă pe cale renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată par să prezinte o expunere plasmatică mai mare decât pacienții cu funcție renală

normală. Creșterea este de aproximativ 1,5 – 2 ori, corespunzând unei creșteri de 1,5 ori a concentrației plasmatice a AGP, de care imatinibul este puternic legat. Clearance-ul imatinibului liber este similar, probabil, la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu funcție renală normală, deoarece excreția renală reprezintă doar o cale minoră de eliminare a imatinibului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

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

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

ziua a 6-a de gestație, nu a fost observat niciun efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de șobolan s-a observat o pierdere fetală postimplantare semnificativă și un număr redus de fetoși vii. Acest efect nu s-a observat la doze ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu cu doze administrate oral la șobolan, privind dezvoltarea pre- și postnatală, au fost observate scurgeri vaginale de culoare roșie, fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestație în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg și zi. La aceeași doză, numărul de fetoși născuți morți, precum și al celor decedați în primele 4 zile de viață a fost mai mare. În generația F1, la aceeași doză, greutatea corporală medie a scăzut de la naștere până la sacrificare și numărul de pui nou-născuți care au atins criteriul de separare prepuțială a fost ușor scăzut. Fertilitatea în generația F1 nu a fost afectată, în timp ce creșterea numărului de avorturi și scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele cât și pentru generația F1, a fost de 15 mg/kg și zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

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

Nu au fost identificate noi organe țintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele țintă cunoscute la șobolani adulți. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creșterii, întârzierii deschiderii vaginale și separării prepuțului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m². Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de întărcare) a fost observată o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii pediatrică medii, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m².

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

Papilomul/carcinomul glandei prepuțiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg/zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi și de 0,4 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m²/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg/zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare și uretrei, adenocarcinoamele intestinului subțire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne și maligne ale glandelor suprarenale și papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori sau o dată expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi și de 1,2 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m²/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg/zi.

Mecanismul și relevanța pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolan nu au fost clarificate.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Copovidonă

Crospovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Oxid de siliciu coloidal hidrofobic

Oxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Lecitină (din soia) (E322)

Gumă de xantan (E415)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

2 ani

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

21 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/PVC/Aclar. Un blister conține 10 comprimate.

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

Ambalaj cu 10, 20, 30, 60, 90, 120 sau 180 comprimate filmate.

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate
Ambalaj cu 10, 30, 60 sau 90 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

EU/1/13/825/015
EU/1/13/825/016
EU/1/13/825/017
EU/1/13/825/018

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 aprilie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache, Sector 1

RO-011171 București

România

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

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

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Plan de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III

INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 50 mg capsule
imatinib

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține imatinib 50 mg (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de capsule
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/13/825/001 30 capsule
EU/1/13/825/002 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 50 mg capsule
imatinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Actavis logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

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

Imatinib Actavis 100 mg capsule
imatinib

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

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

24 de capsule
48 de capsule
60 de capsule
96 de capsule
120 de capsule
180 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 100 mg capsule
imatinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Actavis logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 400 mg capsule
imatinib

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 capsule
30 de capsule
60 de capsule
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 400 mg capsule
imatinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Actavis logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate
imatinib

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină (din soia) (E322).
Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 100 mg comprimate
imatinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Actavis logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate
imatinib

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină (din soia) (E322).
Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/825/015 10 comprimate

EU/1/13/825/016 30 comprimate

EU/1/13/825/017 60 comprimate

EU/1/13/825/018 90 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imatinib Actavis 400 mg comprimate
imatinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Actavis logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib Actavis 50 mg capsule imatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib Actavis și pentru ce se utilizează

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

Imatinib Actavis este un tratament pentru:

- **Leucemie granulocitară cronică (LGC).**
Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite celule mieloide) încep să se înmulțească necontrolat.

La pacienții adulți, Imatinib Actavis este utilizat în tratamentul celui mai avansat stadiu al acestei boli (criză blastică). La copii și adolescenți, Imatinib Actavis poate fi utilizat pentru a trata stadii diferite ale bolii (cronică, faza accelerată sau criza blastică).

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

De asemenea, Imatinib Actavis este un tratament pentru adulți pentru:

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Actavis

Imatinib Actavis vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor de sânge sau al tumorilor solide.

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

Nu luați Imatinib Actavis

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Actavis.**

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Imatinib Actavis:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis. Este important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Alte medicamente și Imatinib Actavis

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scădea acțiunea Imatinib Actavis, determinând creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau scăderea eficacității Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea același efect asupra unor alte medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Actavis nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării de Imatinib Actavis în perioada sarcinii.
- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Imatinib Actavis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imatinib Actavis

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

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

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

Cât de mult să luați din Imatinib Actavis

Utilizarea la adulți

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

- **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

Doza inițială uzuală este de 600 mg, administrată sub formă a 12 capsule **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (16 capsule), trebuie să luați 8 capsule dimineața și 8 capsule seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv**

Doza inițială este de 600 mg administrate sub formă de 12 capsule **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru MDS/MPD**

Doza inițială este de 400 mg, administrate sub formă de 8 capsule **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC**

Doza inițială este de 100 mg, administrate sub formă a 2 capsule **o dată** pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub formă de 8 capsule **o dată** pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

- **Dacă sunteți tratat pentru PDFS**

Doza este de 800 mg pe zi (16 capsule), administrate sub formă de 8 capsule dimineața și 8 capsule seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

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

cu LLA Ph-pozitiv. Tratatamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize (jumătate dimineața și jumătate seara).

Când și cum să luați Imatinib Actavis

- **Luați Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.
- **Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele decât dacă întâmpinați dificultăți la înghițirea lor (de exemplu în cazul copiilor).
- Dacă nu puteți înghiți capsulele, puteți să le deschideți și să turnați pudra într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.
- Dacă sunteți gravidă sau s-ar putea să deveniți gravidă și încercați să deschideți capsulele, trebuie să manevrați cu precauție conținutul lor, pentru a evita contactul cu pielea și ochii sau inhalarea. Trebuie să vă spălați pe mâini imediat după ce ați deschis capsulele.

Cât timp să luați Imatinib Actavis

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

Dacă luați mai mult Imatinib Actavis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib Actavis

- Dacă ați uitat o doză, luați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt, în general, ușoare până la moderate.

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

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

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

- Durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).

- Tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- Confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- Senzație de rău (greață), însoțită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- Erupecie trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descumări ale pielii, febră, pete în relief apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupcie pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- Dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor afecțiuni gastrointestinale).
- Scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
- Senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
- Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoștinței (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- Paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- Dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- Dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- Amortire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- Umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- Tulburări ale auzului.
- Slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- Văntăi.
- Durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- Spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- Dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- Greață, scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrații crescute de potasiu, de acid uric și de calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupecie severă pe o suprafață extinsă a pielii, asociată cu stare de rău, număr crescut al unor celule albe ale sângelui sau îngălbenirea pielii sau a ochilor (semne de icter) cu scurtarea respirației, dureri/disconfort în piept, cantitate semnificativ redusă de urină și senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice la tratament).
- Insuficiență renală cronică
- Reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

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

Alte reacții adverse pot include:

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

- Durere de cap sau senzație de oboseală.
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor, în timpul tratamentului cu imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
- Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
- Creștere în greutate.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- Senzație de amețală sau slăbiciune.
- Tulburări ale somnului (insomnie).
- Secreție la nivelul ochilor însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- Sângerări la nivelul nasului.
- Durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- Mâncărimi.
- Cădere accentuată sau rărire a părului.
- Senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Ulcerații la nivelul gurii.
- Dureri ale articulațiilor, însoțite de umflare a articulațiilor.
- Uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- Sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- Bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpilei, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- Încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Actavis

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conține imatinib 50 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt: Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob și coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172). Cerneală de imprimare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, soluție de amoniac, hidroxid de potasiu.

Cum arată Imatinib Actavis și conținutul ambalajului

Capsulă cu cap de culoare galben deschis și corp de culoare galben deschis, marcată cu 50 mg cu cerneală neagră. Capsula conține pudră de culoare galben deschis.

Mărimi de ambalaj:

Capsulele sunt furnizate în ambalaje cu blistere din aluminiu, cu 30 sau 90 de capsule.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bd. Ion Mihalache nr. 11
București
România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib Actavis 100 mg capsule imatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib Actavis și pentru ce se utilizează

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

Imatinib Actavis este un tratament pentru:

- **Leucemie granulocitară cronică (LGC).**

Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite celule mieloide) încep să se înmulțească necontrolat.

La pacienții adulți, Imatinib Actavis este utilizat în tratamentul celui mai avansat stadiu al acestei boli (criză blastică). La copii și adolescenți, Imatinib Actavis poate fi utilizat pentru a trata stadii diferite ale bolii (cronică, faza accelerată sau criza blastică).

- **Leucemia limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph-pozitiv).**

Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia limfoblastică acută este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite limfoblaști) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Actavis inhibă creșterea acestor celule.

De asemenea, Imatinib Actavis este un tratament pentru adulți pentru:

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Actavis

Imatinib Actavis vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor de sânge sau al tumorilor solide.

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

Nu luați Imatinib Actavis

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Actavis.**

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Imatinib Actavis:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătași, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis. Este

important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Alte medicamente și Imatinib Actavis

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scădea acțiunea Imatinib Actavis, determinând creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau scăderea eficacității Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea același efect asupra unor alte medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Actavis nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării de Imatinib Actavis în perioada sarcinii.
- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Imatinib Actavis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imatinib Actavis

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

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

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

Cât de mult să luați din Imatinib Actavis

Utilizarea la adulți

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

- **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

Doza inițială uzuală este de **600 mg**, administrată sub formă a 6 capsule **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (8 capsule), trebuie să luați 4 capsule dimineața și 4 capsule seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv**

Doza inițială este de 600 mg administrate sub formă de 6 capsule **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru MDS/MPD**

Doza inițială este de 400 mg, administrate sub formă de 4 capsule **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC**

Doza inițială este de 100 mg, administrate sub forma unei capsule **o dată** pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub formă de 4 capsule **o dată** pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

- **Dacă sunteți tratat pentru PDFS**

Doza este de 800 mg pe zi (8 capsule), administrate sub formă de 4 capsule dimineața și 4 capsule seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

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

cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize (jumătate dimineața și jumătate seara).

Când și cum să luați Imatinib Actavis

- **Luați Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.
- **Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele decât dacă întâmpinați dificultăți la înghițirea lor (de exemplu în cazul copiilor).
- Dacă nu puteți înghiți capsulele, puteți să le deschideți și să turnați pudra într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.
- Dacă sunteți gravidă sau s-ar putea să deveniți gravidă și încercați să deschideți capsulele, trebuie să manevrați cu precauție conținutul lor, pentru a evita contactul cu pielea și ochii sau inhalarea. Trebuie să vă spălați pe mâini imediat după ce ați deschis capsulele.

Cât timp să luați Imatinib Actavis

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

Dacă luați mai mult Imatinib Actavis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib Actavis

- Dacă ați uitat o doză, luați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt, în general, ușoare până la moderate.

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

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

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

- Durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).

- Tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- Confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- Senzație de rău (greață), însoțită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- Erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descumări ale pielii, febră, pete în relief apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- Dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor afecțiuni gastrointestinale).
- Scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
- Senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
- Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoștinței (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- Paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- Dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- Dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- Amortire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- Umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- Tulburări ale auzului.
- Slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- Vânătași.
- Durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- Spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșiatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- Dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- Greață, scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrații crescute de potasiu, de acid uric și de calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupție severă pe o suprafață extinsă a pielii, asociată cu stare de rău, număr crescut al unor celule albe ale sângelui sau îngălbenirea pielii sau a ochilor (semne de icter) cu scurtarea respirației, dureri/disconfort în piept, cantitate semnificativ redusă de urină și senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice la tratament).
- Insuficiență renală cronică
- Reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

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

Alte reacții adverse pot include:

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

- Durere de cap sau senzație de oboseală.
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor, în timpul tratamentului cu imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
- Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
- Creștere în greutate.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- Senzație de amețelă sau slăbiciune.
- Tulburări ale somnului (insomnie).
- Secreție la nivelul ochilor însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- Sângerări la nivelul nasului.
- Durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- Mâncărimi.
- Cădere accentuată sau rărire a părului.
- Senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Ulcerații la nivelul gurii.
- Dureri ale articulațiilor, însoțite de umflare a articulațiilor.
- Uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- Sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- Bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- Încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Actavis

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt: Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob și coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172). Cerneală de imprimare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, soluție de amoniac, hidroxid de potasiu.

Cum arată Imatinib Actavis și conținutul ambalajului

Capsulă cu cap de culoare portocaliu deschis și corp de culoare portocaliu deschis, marcată cu 100 mg cu cerneală neagră. Capsula conține pudră de culoare galben deschis.

Mărimi de ambalaj:

Capsulele sunt furnizate în ambalaje cu blistere din aluminiu, cu 24, 48, 60, 96, 120 sau 180 de capsule.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bd. Ion Mihalache nr. 11
București
România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib Actavis 400 mg capsule imatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib Actavis și pentru ce se utilizează

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

Imatinib Actavis este un tratament pentru:

- **Leucemie granulocitară cronică (LGC).**

Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite celule mieloide) încep să se înmulțească necontrolat.

La pacienții adulți, Imatinib Actavis este utilizat în tratamentul celui mai avansat stadiu al acestei boli (criză blastică). La copii și adolescenți, Imatinib Actavis poate fi utilizat pentru a trata stadii diferite ale bolii (cronică, faza accelerată sau criza blastică).

- **Leucemia limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph-pozitiv).**

Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia limfoblastică acută este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite limfoblaști) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Actavis inhibă creșterea acestor celule.

De asemenea, Imatinib Actavis este un tratament pentru adulți pentru:

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Actavis

Imatinib Actavis vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor de sânge sau al tumorilor solide.

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

Nu luați Imatinib Actavis

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Actavis.**

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Imatinib Actavis:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătași, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis. Este

important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Alte medicamente și Imatinib Actavis

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scădea acțiunea Imatinib Actavis, determinând creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau scăderea eficacității Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea același efect asupra unor alte medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Actavis nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării de Imatinib Actavis în perioada sarcinii.
- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Imatinib Actavis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imatinib Actavis

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

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

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

Cât de mult să luați din Imatinib Actavis

Utilizarea la adulți

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

- **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

Doza inițială uzuală este de 600 mg, administrată sub forma unei capsule de 400 mg plus 2 capsule de 100 mg, **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (2 capsule), trebuie să luați o capsulă dimineața și o a doua capsulă seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv**

Doza inițială este de 600 mg administrată sub forma unei capsule de 400 mg plus două capsule de 100 mg **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru MDS/MPD**

Doza inițială este de 400 mg, administrată sub forma unei capsule **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC**

Doza inițială este de 100 mg, administrată sub forma unei capsule de 100 mg **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub forma unei capsule de 400 mg **o dată** pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

- **Dacă sunteți tratat pentru PDFS**

Doza este de 800 mg pe zi (2 capsule), administrată sub forma unei capsule dimineața și a unei capsule seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Imatinib Actavis să îi dați copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea și de înălțimea sa.

Doza totală zilnică la copii nu trebuie să depășească 800 mg la pacienții cu LGC și 600 mg la pacienții cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize (jumătate dimineața și jumătate seara).

Când și cum să luați Imatinib Actavis

- **Luați Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.
- **Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele decât dacă întâmpinați dificultăți la înghițirea lor (de exemplu în cazul copiilor).
- Dacă nu puteți înghiți capsulele, puteți să le deschideți și să turnați pulberea într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.
- Dacă sunteți gravidă sau s-ar putea să deveniți gravidă și încercați să deschideți capsulele, trebuie să manevrați cu precauție conținutul lor, pentru a evita contactul cu pielea și ochii sau inhalarea. Trebuie să vă spălați pe mâini imediat după ce ați deschis capsulele.

Cât timp să luați Imatinib Actavis

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

Dacă luați mai mult Imatinib Actavis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib Actavis

- Dacă ați uitat o doză, luați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt, în general, ușoare până la moderate.

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Creștere rapidă în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).
- Semne ale unei infecții, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații în gură. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteți contacta mai ușor infecții.

- Sângerări sau vânătăi care apar neașteptat (când nu v-ați rănit singur).

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

- Durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
- Tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- Confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- Senzație de rău (greață), însoțită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- Erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descumări ale pielii, febră, pete în relief apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- Dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor afecțiuni gastrointestinale).
- Scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
- Senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
- Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoștinței (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- Paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- Dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- Dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- Amortire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- Umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- Tulburări ale auzului.
- Slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătailor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- Vânătăi.
- Durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- Spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- Dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- Greață, scurtare a respirației, bătaii neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrații crescute de potasiu, de acid uric și de calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupție severă pe o suprafață extinsă a pielii, asociată cu stare de rău, număr crescut al unor celule albe ale sângelui sau îngălbenirea pielii sau a ochilor (semne de icter) cu scurtarea respirației, dureri/disconfort în piept, cantitate semnificativ redusă de urină și senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice la tratament).
- Insuficiență renală cronică
- Reaparitie (reactivare) a infecției cu virusul hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

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

Alte reacții adverse pot include:

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

- Durere de cap sau senzație de oboseală.
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor, în timpul tratamentului cu imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
- Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
- Creștere în greutate.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- Senzație de amețelă sau slăbiciune.
- Tulburări ale somnului (insomnie).
- Secreție la nivelul ochilor însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- Sângerări la nivelul nasului.
- Durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- Mâncărimi.
- Cădere accentuată sau rărire a părului.
- Senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Ulcerații la nivelul gurii.
- Dureri ale articulațiilor, însoțite de umflare a articulațiilor.
- Uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- Sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- Bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- Încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații importante cu privire la siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Actavis

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt: Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofobic și coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172). Cernelă de imprimare: shellac glaze-45%, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de amoniu 28%.

Cum arată Imatinib Actavis și conținutul ambalajului

Capsulă cu capac și corp de culoare portocalie opacă, marcată cu 400 mg cu cernelă neagră.

Capsula conține pulbere de culoare galben deschis.

Mărimi de ambalaj:

Capsulele sunt furnizate în ambalaje cu blistere din aluminiu cu 10, 30, 60 sau 90 de capsule.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

București

România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

imatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib Actavis și pentru ce se utilizează

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

Imatinib Actavis este un tratament pentru:

- **Leucemie granulocitară cronică (LGC).**
Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite celule mieloide) încep să se înmulțească necontrolat.

La pacienții adulți, Imatinib Actavis este utilizat în tratamentul celui mai avansat stadiu al acestei boli (criză blastică). La copii și adolescenți, Imatinib Actavis poate fi utilizat pentru a trata stadii diferite ale bolii (cronică, faza accelerată sau criza blastică).

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

De asemenea, Imatinib Actavis este un tratament pentru adulți pentru:

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Actavis

Imatinib Actavis vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor de sânge sau al tumorilor solide.

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

Nu luați Imatinib Actavis

- dacă sunteți alergic la imatinib, soia, alune sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Actavis.**

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Imatinib Actavis:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătași, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis. Este

important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Alte medicamente și Imatinib Actavis

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scădea acțiunea Imatinib Actavis, determinând creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau scăderea eficacității Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea același efect asupra unor alte medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Actavis nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării de Imatinib Actavis în perioada sarcinii.
- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Imatinib Actavis conține lecitină (din soia)

Dacă sunteți alergic la alune sau la soia, nu utilizați acest medicament.

Imatinib Actavis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imatinib Actavis

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

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

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

Cât de mult să luați din Imatinib Actavis

Utilizarea la adulți

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

- **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

Doza inițială uzuală este de **600 mg**, administrată sub formă a 6 comprimate **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (8 comprimate), trebuie să luați 4 comprimate dimineața și 4 comprimate seara.

- **Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv**

Doza inițială este de 600 mg administrate sub formă de 6 comprimate **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru MDS/MPD**

Doza inițială este de 400 mg, administrate sub formă de 4 comprimate **o dată** pe zi.

- **Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC**

Doza inițială este de 100 mg, administrate sub formă unui comprimat **o dată** pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrate sub formă de 4 comprimate **o dată** pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

- **Dacă sunteți tratat pentru PDFS**

Doza este de 800 mg pe zi (8 comprimate), administrate sub formă de 4 comprimate dimineața și 4 comprimate seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

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

Când și cum să luați Imatinib Actavis

- **Luați Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.
- **Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

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

- Beți o cantitate de aproximativ 50 ml de lichid pentru fiecare comprimat de 100 mg.
- Agitați cu o lingură până când comprimatele sunt complet dizolvate.
- Odată comprimatul dizolvat, beți imediat întregul conținut al paharului. În pahar pot rămâne urme din comprimatele filmate dizolvate.

Cât timp să luați Imatinib Actavis

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

Dacă luați mai mult Imatinib Actavis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib Actavis

- Dacă ați uitat o doză, luați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt, în general, ușoare până la moderate.

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Creștere rapidă în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).

- Semne ale unei infecții, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații în gură. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteți contacta mai ușor infecții.
- Sângerări sau vânătăi care apar neașteptat (când nu v-ați rănit singur).

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

- Durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
- Tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- Confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- Senzație de rău (greață), însoțită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- Erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descumări ale pielii, febră, pete în relief apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- Dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor afecțiuni gastrointestinale).
- Scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
- Senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
- Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoștinței (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- Paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- Dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- Dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- Amortire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- Umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- Tulburări ale auzului.
- Slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătailor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- Vânătăi.
- Durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- Spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșiatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- Dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- Greață, scurtare a respirației, bătaii neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrație crescute de potasiu, de acid uric și de calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupție severă pe o suprafață extinsă a pielii, asociată cu stare de rău, număr crescut al unor celule albe ale sângelui sau îngălbenirea pielii sau a ochilor (semne de icter) cu scurtarea respirației, dureri/disconfort în piept, cantitate semnificativ redusă de urină și senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice la tratament).

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

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

Alte reacții adverse pot include:

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

- Durere de cap sau senzație de oboseală.
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor, în timpul tratamentului cu imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
- Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
- Creștere în greutate.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- Senzație de amețelă sau slăbiciune.
- Tulburări ale somnului (insomnie).
- Secreție la nivelul ochilor însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- Sângerări la nivelul nasului.
- Durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- Mâncărimi.
- Cădere accentuată sau rărire a părului.
- Senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Ulcerații la nivelul gurii.
- Dureri ale articulațiilor, însoțite de umflare a articulațiilor.
- Uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- Sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- Bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- Încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Actavis

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob și coloidal anhidru), alcool polivinilic parțial hidrolizat, talc, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), lecitină (din soia) (E322), gumă de xantan (E415).

Cum arată Imatinib Actavis și conținutul ambalajului

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o față și cu "36" și linie mediană pe cealaltă față.

Mărimi de ambalaj:

Comprimatele sunt furnizate în ambalaje cu blistere din aluminiu, cu 10, 20, 30, 60, 90, 120 sau 180 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bd. Ion Mihalache nr. 11
București
România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

imatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Imatinib Actavis și pentru ce se utilizează

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

Imatinib Actavis este un tratament pentru:

- **Leucemie granulocitară cronică (LGC).**
Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite celule mieloide) încep să se înmulțească necontrolat.

La pacienții adulți, Imatinib Actavis este utilizat în tratamentul celui mai avansat stadiu al acestei boli (criză blastică). La copii și adolescenți, Imatinib Actavis poate fi utilizat pentru a trata stadii diferite ale bolii (cronică, faza accelerată sau criza blastică).

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

De asemenea, Imatinib Actavis este un tratament pentru adulți pentru:

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Actavis

Imatinib Actavis vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în ceea ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor de sânge sau al tumorilor solide.

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

Nu luați Imatinib Actavis

- dacă sunteți alergic la imatinib, soia, alune sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Imatinib Actavis.**

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Imatinib Actavis:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătași, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis. Este

important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Alte medicamente și Imatinib Actavis

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot crește sau scădea acțiunea Imatinib Actavis, determinând creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau scăderea eficacității Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea același efect asupra unor alte medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Imatinib Actavis nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării de Imatinib Actavis în perioada sarcinii.
- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Imatinib Actavis conține lecitină (din soia)

Dacă sunteți alergic la alune sau la soia, nu utilizați acest medicament.

Imatinib Actavis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imatinib Actavis

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

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

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

Cât de mult să luați din Imatinib Actavis

Utilizarea la adulți

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

- **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**
Doza inițială uzuală este de **600 mg**, administrată sub forma unui comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg **o dată** pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (2 comprimate), trebuie să luați un comprimat dimineața și un comprimat seara.

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

Utilizarea la copii și adolescenți

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

Când și cum să luați Imatinib Actavis

- **Luați Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.
- **Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

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

- Beți o cantitate de aproximativ 200 ml de lichid pentru fiecare comprimat de 400 mg.
- Agitați cu o lingură până când comprimatele sunt complet dizolvate.
- Odată comprimatul dizolvat, beți imediat întregul conținut al paharului. În pahar pot rămâne urme din comprimatele filmate dizolvate.

Cât timp să luați Imatinib Actavis

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

Dacă luați mai mult Imatinib Actavis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Imatinib Actavis

- Dacă ați uitat o doză, luați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt, în general, ușoare până la moderate.

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) **sau frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Creștere rapidă în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).

- Semne ale unei infecții, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații în gură. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteți contacta mai ușor infecții.
- Sângerări sau vânătăi care apar neașteptat (când nu v-ați rănit singur).

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

- Durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
- Tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- Confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- Senzație de rău (greață), însoțită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- Erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descumări ale pielii, febră, pete în relief apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- Dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor afecțiuni gastrointestinale).
- Scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
- Senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
- Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoștinței (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
- Paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- Dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- Dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- Amortire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- Umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- Tulburări ale auzului.
- Slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătailor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- Vânătăi.
- Durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- Spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșiatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- Dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- Greață, scurtare a respirației, bătaii neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrație crescute de potasiu, de acid uric și de calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupție severă pe o suprafață extinsă a pielii, asociată cu stare de rău, număr crescut al unor celule albe ale sângelui sau îngălbenirea pielii sau a ochilor (semne de icter) cu scurtarea respirației, dureri/disconfort în piept, cantitate semnificativ redusă de urină și senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice la tratament).

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

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

Alte reacții adverse pot include:

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

- Durere de cap sau senzație de oboseală.
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor, în timpul tratamentului cu imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
- Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
- Creștere în greutate.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
- Senzație de amețală sau slăbiciune.
- Tulburări ale somnului (insomnie).
- Secreție la nivelul ochilor însoțită de mâncărime, înroșire și tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere încețoșată.
- Sângerări la nivelul nasului.
- Durere sau balonare a abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- Mâncărimi.
- Cădere accentuată sau rărire a părului.
- Senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Ulcerații la nivelul gurii.
- Dureri ale articulațiilor, însoțite de umflare a articulațiilor.
- Uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- Sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- Bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicături și durere cu caracter de arsură.
- Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- Încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Actavis

- Substanța activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob și coloidal anhidru), alcool polivinilic parțial hidrolizat, talc, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), lecitină (din soia) (E322), gumă de xantan (E415).

Cum arată Imatinib Actavis și conținutul ambalajului

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o față și cu “37” și linie mediană pe cealaltă față.

Mărimi de ambalaj:

Comprimatele sunt furnizate în ambalaje cu blistere din aluminiu, cu 10, 30, 60 sau 90 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bd. Ion Mihalache nr. 11
București
România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat