**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg capsule

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

Pulbere de culoare albă până la galbenă, într-o capsulă opacă, de culoare portocaliu până la portocaliu‑gri, inscripţionată cu „NVR SI”.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Glivec este indicat pentru tratamentul

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii diagnosticaţi 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.

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau cu LGC Ph+ în faza accelerată sau în criză blastică.

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii diagnosticaţi recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.

pacienţilor adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.

pacienţilor adulţi cu sindroame mielodisplazice/neoplasme mieloproliferative (SMD/NMP) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (FCDP-R).

pacienţilor adulţi cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Rα.

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

Glivec este indicat pentru

tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.

tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecţiei tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienţilor cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.

tratamentul pacienţilor adulţi cu protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile şi pacienţilor adulţi cu PDFS recidivante şi/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

La pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi, eficacitatea Glivec se bazează pe ratele totale de răspuns hematologice şi citogenetice şi supravieţuirea fără progresia bolii în LGC, ratele de răspuns hematologice şi citogenetice în LLA Ph+, SMD/NMP, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC şi ratele obiective de răspuns ale pacienţilor adulţi cu PDFS şi GIST inoperabile şi/sau metastatice, precum şi pe supravieţuirea fără recidivă în cazul GIST cu tratament adjuvant. La pacienţii cu SMD/NMP asociate recombinărilor genei FCDP-R, experienţa utilizării Glivec este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepţia LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creşterea duratei de viaţă pentru aceste boli.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic specializat în tratamentul pacienţilor cu afecţiuni maligne hematologice şi sarcoame maligne, după cum este adecvat.

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritaţiilor gastrointestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată ca 400 mg de două ori pe zi, dimineaţa şi seara. Pentru pacienţii (copii) care nu pot înghiţi capsule, conţinutul acestora poate fi dizolvat într-un pahar cu apă plată sau suc de mere. Deoarece studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, iar riscul potenţial pentru fătul uman este necunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă care deschid capsulele trebuie sfătuite să manipuleze conţinutul acestora cu grijă şi să evite contactul cu tegumentul sau cu ochii sau inhalarea (vezi pct. 4.6). Mâinile trebuie spălate imediat după manipularea capsulelor deschise.

Doze în LGC la pacienţii adulţi

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu LGC în fază cronică. Faza cronică a LGC este definită prin îndeplinirea tuturor criteriilor următoare: blaşti < 15% în sânge şi în măduva hematopoietică, bazofile în sânge periferic < 20%, plachete > 100 x 109/l.

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţi în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezenţa unuia dintre următoarele criterii: blaşti ≥ 15%, dar < 30% în sânge sau în măduva hematopoietică, blaşti plus promielocite ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică (având < 30% blaşti), bazofile în sânge periferic ≥ 20%, plachete < 100 x 109/l, fără legătură cu tratamentul.

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţi aflaţi în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaşti ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

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

Poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 400 mg la 600 mg sau 800 mg la pacienţii în fază cronică a bolii, sau de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrate sub formă de 400 mg de două ori pe zi) la pacienţii în fază accelerată sau criză blastică, în absenţa unor reacţii adverse severe la medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanţe: progresia bolii (oricând); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari.

Doze în LGC la copii şi adolescenţi

La copii şi adolescenţi, dozele trebuie stabilite în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m2 la copii şi adolescenţi cu LGC în fază cronică şi în fazele avansate ale LGC (a nu se depăşi doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărţită în două prize – una dimineaţa şi una seara. În prezent, recomandarea privind doza se bazează pe un număr mic de pacienţi copii şi adolescenţi (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Nu există experienţă privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii şi adolescenţi, poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 340 mg/m2 pe zi la 570 mg/m2 pe zi (a nu se depăşi doza totală de 800 mg) în absenţa reacţiilor adverse severe provocate de medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe neasociate leucemiei, în următoarele situaţii: progresia bolii (oricând); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari.

Doze în LLA Ph+ la pacienţii adulţi

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu LLA Ph+. Experţii hematologi în controlul acestei boli trebuie să supravegheze tratamentul de-a lungul tuturor etapelor de îngrijire.

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

Pentru pacienţii adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, monoterapia cu Glivec în doză de 600 mg pe zi este sigură, eficace şi poate fi administrată până la progresia bolii.

Doze în LLA Ph+ la copii şi adolescenţi

Doza pentru copii şi adolescenţi trebuie stabilită în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică de 340 mg/m2 este recomandată pentru copii şi adolescenţi cu LAA Ph+ (fără a se depăşi doza totală de 600 mg).

Doze în SMD/NMP

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu SMD/NMP.

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

Doze în SHE/LEC

Doza recomandată de Glivec este de 100 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu SHE/LEC.

O creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

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

Doze în GIST

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu GIST maligne inoperabile şi/sau metastatice.

Există date limitate despre efectul creşterii dozei de la 400 mg la 600 mg sau la 800 mg la pacienţii la care există progresie la doză mai mică (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului: În studiile clinice la pacienţii cu GIST, tratamentul cu Glivec a fost continuat până la progresia bolii. În momentul realizării analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 7 luni (de la 7 zile la 13 luni). Efectul întreruperii tratamentului după obţinerea unui răspuns nu a fost investigat.

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi în urma rezecţiei GIST. Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susţinere a acestei indicaţii a fost de 36 luni (vezi pct. 5.1).

Doze în PDFS

La pacienţii adulţi cu PDFS, doza recomandată de Glivec este de 800 mg pe zi.

Ajustarea dozei la apariţia reacţiilor adverse

*Reacţii adverse non-hematologice*

Dacă în timpul utilizării Glivec apare o reacţie adversă non-hematologică severă, tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare. Tratamentul poate fi apoi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.

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

*Reacţii adverse hematologice*

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

Ajustări ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| SHE/LEC (doza iniţială 100 mg) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe). |
| Faza cronică a LGC, SMD/NMP şi GIST (doza iniţială 400 mg)  SHE/LEC (la doza de 400 mg) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe).  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 300 mg. |
| Faza cronică a LGC la copii şi adolescenţi  (la doza de 340 mg/m2) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  plachete < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe).  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 260 mg/m2. |
| Faza accelerată a LGC şi criza blastică şi LLA Ph+ (doza iniţială 600 mg) | aNAN < 0,5 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 10 x 109/l | 1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).  2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 400 mg.  3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg.  4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 20 x 109/l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg. |
| Faza accelerată a LGC şi criza blastică la copii şi adolescenţi (doza iniţială 340 mg/m2) | aNAN < 0,5 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 10 x 109/l | 1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).  2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 260 mg/m2.  3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m2.  4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 109/l şi 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 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza de 600 mg.  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 400 mg. |
| NAN = număr absolut de neutrofile | | |
| a apare după cel puţin 1 lună de tratament | | |

Grupe speciale de pacienţi

*Utilizarea la copii şi adolescenţi:* nu există experienţă privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani şi la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experienţă foarte limitată privind utilizarea la copii cu SMD/NMP, PDFS, GIST şi SHE/LEC.

Siguranţa şi eficacitatea imatinib la copii şi adolescenţi cu SMD/NMP, PDFS, GIST şi 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.

*Insuficienţă hepatică:* Imatinibul este metabolizat în principal în ficat. Pacienţilor cu disfuncţie hepatică uşoară, 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 şi 5.2).

Clasificarea disfuncţiei hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituţie

AST = aspartataminotransferază

*Insuficienţă renală:* Pacienţilor cu disfuncţie renală sau care efectuează şedinţe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi ca doză iniţială. Cu toate acestea, se recomandă precauţie la aceşti pacienţi. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi mărită în lipsa eficacităţii (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Vârstnici:* Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la vârstnici. La pacienţii adulţi nu au fost observate diferenţe semnificative ale farmacocineticii în funcţie de vârstă, în studiile clinice care au inclus peste 20% pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu este necesară o recomandare specifică a dozei la vârstnici.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

Hipotiroidism

Au fost raportate cazuri clinice de hipotiroidism la pacienţii cu tiroidectomie cărora li s-a administrat levotiroxină ca tratament de substituţie în timpul tratamentului cu Glivec (vezi pct. 4.5). La aceşti pacienţi trebuie monitorizate cu atenţie concentraţiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

Hepatotoxicitate

Metabolizarea Glivec este predominant hepatică şi numai 13% din excreţie se realizează pe cale renală. La pacienţii cu disfuncţie hepatică (uşoară, moderată sau severă), hemogramele periferice şi enzimele hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 şi 5.2). Trebuie notat că pacienţii cu GIST pot prezenta metastaze hepatice care pot duce la insuficienţă hepatică.

Au fost observate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficienţă hepatică şi necroză hepatică la imatinib. Atunci când imatinib este asociat cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost observată o creştere a reacţiilor hepatice grave. Funcţia hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinibul este asociat cu tratamente chimioterapice cunoscute că sunt asociate cu disfuncţie hepatică (vezi pct. 4.5 şi 4.8).

Retenţie hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC trataţi cu Glivec au fost raportate fenomene de retenţie hidrică severă (revărsat pleural, edem, edem pulmonar, ascită, edem superficial). De aceea, se recomandă ca pacienţii să fie cântăriţi periodic. O creştere neaşteptată şi rapidă în greutate trebuie investigată cu atenţie şi, dacă este necesar, trebuie luate măsurile de susţinere şi terapeutice adecvate. În studiile clinice s-a constatat o incidenţă crescută a acestor evenimente la vârstnici şi la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă prudenţă la pacienţii cu disfuncţie cardiacă.

Pacienţi cu boli cardiace

Pacienţii cu boli cardiace, factori de risc de insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă renală trebuie monitorizaţi cu atenţie şi orice pacient cu semne sau simptome de insuficienţă cardiacă sau renală trebuie evaluat şi tratat.

La pacienţii cu sindrom hipereozinofilic (SHE) cu infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, au fost asociate cu degranularea celulelor SHE cazuri izolate de şoc cardiogen/disfuncţie ventriculară stângă la iniţierea tratamentului cu imatinib. Această situaţie a fost raportată ca fiind reversibilă în cazul administrării de corticosteroizi cu acţiune sistemică, măsuri de susţinere circulatorii şi întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib. Deoarece au fost raportate mai puţin frecvent evenimente adverse cardiace în cazul tratamentului cu imatinib, trebuie avută în vedere o evaluare atentă a beneficiilor/riscurilor tratamentului cu imatinib la populaţia cu SHE/LEC înainte de iniţierea tratamentului.

Sindroamele mielodisplazice/neoplasmele mieloproliferative cu recombinări ale genei FCDP-R ar putea fi asociate cu valori crescute ale eozinofilelor. Prin urmare, înaintea administrării imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme şi determinarea troponinei plasmatice la pacienţii cu SHE/LEC, precum şi la pacienţii cu SMD/NMP asociate cu valori mari ale eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la iniţierea tratamentului trebuie avută în vedere urmărirea împreună cu un specialist cardiolog şi utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acţiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni concomitent cu imatinib.

Hemoragii gastro-intestinale

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

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

Sindromul lizei tumorale

Din cauza posibilei apariţii a sindromului lizei tumorale (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative şi tratamentul concentraţiilor plasmatice mari de acid uric anterior iniţierii tratamentului cu Glivec (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 Glivec, 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 Glivec 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 îmbracăminte 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 Glivec (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient care administrează Glivec, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie întrerupt definitiv și trebuie concepută o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13-antibody sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Glivec nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

Funcţia hepatică (transaminazele, bilirubina, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic la pacienţii trataţi cu Glivec.

La pacienţii cu afectare a funcţiei renale, expunerea plasmatică la imatinib pare să fie mai mare decât la pacienţii cu funcţie renală normală, probabil din cauza unor concentraţii plasmatice crescute de alfa-acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul, la aceşti pacienţi. Pacienţilor cu insuficienţă renală trebuie să li se administreze doza iniţială minimă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

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

Copii şi adolescenţi

Au fost raportate cazuri de întârziere a creşterii, apărută la copii şi pre-adolescenţi 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 creşterii la copiii şi adolescenţii trataţi cu imatinib (vezi pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Substanţe active care pot **creşte** concentraţiile plasmatice de imatinib:

Substanţele 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 şi telitromicină) pot scădea metabolizarea şi creşte concentraţiile plasmatice de imatinib. La subiecţii sănătoşi s-a produs o creştere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib (Cmax şi ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv cu 40%) atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudenţă atunci când Glivec se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

Substanţe active care pot **scădea** concentraţiile plasmatice de imatinib:

Substanţele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută şi sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea la Glivec, crescând potenţial riscul eşecului tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de 600 mg de rifampicină urmate de o doză unică de 400 mg de Glivec a determinat o scădere a Cmax şi a ASC(0-∞) cu cel puţin 54% şi 74% faţă de valorile corespunzătoare fără tratament cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienţi cu glioame maligne trataţi cu Glivec în timpul administrării concomitente de medicamente antiepileptice inductoare enzimatice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină şi fenitoină. Valoarea ASC plasmatică pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparaţie cu pacienţii care nu utilizează MAEIE. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a rifampicinei sau a altor inductori puternici ai CYP3A4 şi a imatinibului.

**Substanţe active a căror concentraţie plasmatică poate fi modificată de Glivec**

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

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariţie a sângerării asociate cu utilizarea imatinib (de exemplu, hemoragie), pacienţilor care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în locul derivatelor cumarinice cum este warfarina.

*In vitro*, Glivec inhibă activitatea izoenzimei CYP2D6 a citocromului P450 la concentraţii plasmatice similare celor care influenţează 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, Cmax şi ASC ale metoprololului crescând cu aproximativ 23% (IÎ 90% [1,16‑1,30]). Ajustarea dozelor nu pare necesară atunci când imatinib se administrează concomitent cu substraturi CYP2D6, dar, cu toate acestea, este necesară prudenţă în cazul substraturilor CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum este metoprololul. La pacienţii trataţi cu metoprolol trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

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

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

La pacienţii cu tiroidectomie trataţi cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi redusă când Glivec este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă prudenţă. Cu toate acestea, mecanismul interacţiunii observate este în prezent necunoscut.

Există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea concomitentă de Glivec cu chimioterapice la pacienţii LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacţiunile medicamentoase dintre imatinib şi tratamentele chimioterapice nu sunt foarte bine descrise. Poate creşte incidenţa evenimentelor adverse la imatinib cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia şi altele, şi s-a raportat că utilizarea concomitentă cu L-asparaginaza poate fi asociată cu o hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). Astfel, utilizarea concomitentă cu Glivec necesită precauţii speciale.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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 Glivec.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informaţii limitate privind distribuţia imatinib în lapte. Studiile la două femei care alăptau au arătat că atât imatinib, cât şi metabolitul său activ se pot distribui în lapte. Raportul lapte/concentraţie plasmatică studiat la o singură pacientă a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib şi 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuţie a metabolitului în lapte. Având în vedere concentraţia sumată a imatinib şi a metabolitului şi consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de aşteptat ca expunerea totală să fie mică (~10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Glivec.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la şobolani masculi şi femele nu a fost afectată, deși au fost observate efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienţii cărora li se administrează Glivec privind efectul acestuia asupra fertilităţii masculine şi gametogenezei. Pacienţii bărbaţi preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Glivec trebuie să discute cu medicul lor.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Pacienţii trebuie avertizaţi că pot prezenta reacţii adverse în timpul tratamentului cu imatinib, cum sunt ameţeli, tulburări de vedere sau somnolenţă. De aceea, se recomandă prudenţă în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

**4.8 Reacţii adverse**

Pacienţii în stadii avansate ale afecţiunilor maligne pot avea numeroase manifestări confundabile din punct de vedere medical, care pot face dificilă evaluarea cauzei reacţiilor adverse, din cauza varietăţii simptomelor corelate cu boala de bază, progresia acesteia şi administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

În studiile clinice la pacienţii cu LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse a fost observată la 2,4% dintre pacienţii diagnosticaţi recent, la 4% dintre pacienţii în fază cronică tardivă după eşecul tratamentului cu interferon, la 4% dintre pacienţii în fază accelerată după eşecul tratamentului cu interferon şi la 5% dintre pacienţii în criză blastică după eşecul tratamentului cu interferon. În studiile clinice la pacienţii cu GIST, tratamentul cu Glivec a fost întrerupt din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament la 4% dintre pacienţi.

Reacţiile adverse au fost similare pentru toate indicaţiile, cu două excepţii. La pacienţii cu LGC s-a observat un procent mai mare al mielosupresiei faţă de pacienţii cu GIST, fapt ce este determinat probabil de boala de bază. În cadrul studiului la pacienţi cu GIST inoperabile şi/sau metastatice, 7 pacienţi (5%) au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC, sângerări gastrointestinale (3 pacienţi), sângerări intratumorale (3 pacienţi) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca localizarea tumorilor gastrointestinale să fi fost cauza sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale şi tumorale pot fi grave şi uneori letale. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate (≥ 10%) în ambele situaţii au fost greaţă uşoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, mialgie, crampe musculare şi erupţii cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile şi au fost descrise în principal ca edeme periorbitare sau edeme ale membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe şi pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susţinere sau prin reducerea dozei de Glivec.

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu doze mari de chimioterapice la pacienţii LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, sub forma creşterii valorilor serice ale transaminazelor şi hiperbilirubinemie. Avându-se în vedere baza limitată de date privind siguranţa, reacţiile adverse raportate până în prezent la copii şi adolescenţi sunt conforme cu profilul de siguranţă cunoscut la pacienţii adulţi cu LLA Ph+. Baza de date provenind de la copiii şi adolescenţii cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuşi nu au fost identificate noi aspecte privind siguranţa.

Diferitele reacţii adverse cum sunt pleurezia, ascitele, edemul pulmonar şi creşterea rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub numele comun de „retenţie hidrică”. Aceste reacţii adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu Glivec şi prin administrarea de diuretice şi alte măsuri terapeutice de susţinere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacţii adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viaţa pacientului, iar câţiva pacienţi în criză blastică au decedat cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficienţă cardiacă congestivă şi insuficienţă renală. Studiile clinice la copii şi adolescenţi nu au indicat rezultate speciale privind siguranţa.

**Reacţii adverse**

Reacţiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenţei, începând cu cele mai frecvente.

Reacţiile adverse şi frecvenţele acestora sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1 Rezumat sub formă de tabel al reacţiilor adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie1, sinuzită, celulită, infecţie a căilor respiratorii superioare, gripă, infecţie a tractului urinar, gastroenterită, sepsis |
| *Rare:* | Micoză |
| *Cu frecvență necunoscută:* | Reactivare a hepatitei B\* |
| **Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)** | |
| *Rare:* | Sindrom de liză tumorală |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii\* |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Şoc anafilactic\* |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| *Foarte frecvente:* | Neutropenie, trombocitopenie, anemie |
| *Frecvente:* | Pancitopenie, neutropenie febrilă |
| *Mai puţin frecvente:* | Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie |
| *Rare:* | Anemie hemolitică, microangiopatie trombotică |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | |
| *Frecvente:* | Anorexie |
| *Mai puţin frecvente:* | Hipokaliemie, creştere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie |
| *Rare:* | Hiperkaliemie, hipomagneziemie |
| **Tulburări psihice** | |
| *Frecvente:* | Insomnie |
| *Mai puţin frecvente:* | Depresie, scădere a libidoului, anxietate |
| *Rare:* | Stare de confuzie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| *Foarte frecvente:* | Cefalee2 |
| *Frecvente:* | Ameţeală, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie |
| *Mai puţin frecvente:* | Migrenă, somnolenţă, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindrom Wittmaack-Ekbom, tremor, hemoragie cerebrală |
| *Rare:* | Creştere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Edem cerebral\* |
| **Tulburări oculare** | |
| *Frecvente:* | Edem palpebral, creştere a secreţiei lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere înceţoşată |
| *Mai puţin frecvente:* | Iritaţie oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular |
| *Rare:* | Cataractă, glaucom, edem papilar |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Hemoragie vitreeană\* |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Vertij, tinitus, surditate |
| **Tulburări cardiace** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Palpitaţii, tahicardie, insuficienţă cardiacă congestivă3, edem pulmonar |
| *Rare:* | Tulburări de ritm, fibrilaţie atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Pericardită\*, tamponadă cardiacă\* |
| **Tulburări vasculare4** | |
| *Frecvente:* | Eritem facial, hemoragie |
| *Mai puţin frecvente:* | Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremităţi reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Tromboză/embolism\* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| *Frecvente:* | Dispnee, epistaxis, tuse |
| *Mai puţin frecvente:* | Revărsat pleural5, dureri faringolaringiene, faringită |
| *Rare:* | Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Insuficienţă respiratorie acută11\*, boală pulmonară interstiţială\* |
| **Tulburări gastrointestinale** | |
| *Foarte frecvente:* | Greaţă, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale6 |
| *Frecvente:* | Flatulenţă, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipaţie, xerostomie, gastrită |
| *Mai puţin frecvente:* | Stomatită, ulceraţie bucală, hemoragie gastrointestinală7, eructaţie, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită |
| *Rare:* | Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Ileus/obstrucţie intestinală\*, perforaţie gastrointestinală\*, diverticulită\*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)\* |
| **Tulburări hepatobiliare** | |
| *Frecvente:* | Creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice |
| *Mai puţin frecvente:* | Hiperbilirubinemie, hepatită, icter |
| *Rare:* | Insuficienţă hepatică8, necroză hepatică |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| *Foarte frecvente:* | Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupţie cutanată tranzitorie |
| *Frecvente:* | Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpiraţie nocturnă, reacţie de fotosensibilitate |
| *Mai puţin frecvente:* | Erupţie cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudoraţie, urticarie, echimoză, tendinţă crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteşii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupţii buloase |
| *Rare:* | Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupţie cutanată veziculară, eritem polimorf, vascularită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP) |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Sindrom eritrodizestezic palmoplantar\*, keratoză lichenoidă\*, lichen plan\*, necroliză epidermică toxică\*, erupţii cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoţite de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS)\*, pseudoporfirie\* |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| *Foarte frecvente:* | Spasme şi crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie9, artralgie, dureri osoase10 |
| *Frecvente:* | Tumefiere a articulaţiilor |
| *Mai puţin frecvente:* | Rigiditate articulară şi musculară |
| *Rare:* | Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Necroză avasculară/necroză la nivelul şoldului\*, întârziere a creşterii la copii\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Dureri renale, hematurie, insuficienţă renală acută, creştere a frecvenţei micţiunilor |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Insuficienţă renală cronică |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Ginecomastie, disfuncţie erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncţie sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal |
| *Rare:* | Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| *Foarte frecvente:* | Retenţie de lichide şi edeme, fatigabilitate |
| *Frecvente:* | Slăbiciune, febră cu valori mari, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară |
| *Mai puţin frecvente:* | Dureri toracice, stare generală de rău |
| **Investigaţii diagnostice** | |
| *Foarte frecvente:* | Creştere ponderală |
| *Frecvente*: | Scădere ponderală |
| *Mai puţin frecvente*: | Creştere a creatininemiei, creştere a concentraţiei plasmatice a creatin-fosfokinazei, creştere a concentraţiei plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creştere a concentraţiei plasmatice a fosfatazei alcaline |
| *Rare:* | Creştere a amilazemiei |

\* Aceste tipuri de infecţii au fost raportate, în principal, din experienţa de după punerea pe piaţă a Glivec. Aceasta include raportări spontane şi reacţii adverse grave raportate în studiile clinice aflate în derulare, programele extinse de acces, studiile clinice de farmacologie şi studiile exploratorii privind indicaţii neautorizate. Deoarece aceste reacţii adverse provin din raportări de la o populaţie de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvenţa acestora sau să se stabilească o relaţie cauzală cu expunerea la imatinib.

1 Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienţii cu LGC transformată şi la pacienţii cu GIST.

2 Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienţii cu GIST.

3 Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficienţa cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienţi cu LGC transformată comparativ cu pacienţii cu LGC în fază cronică.

4 Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienţii cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienţii cu GIST şi cu LGC transformată (LGC-AP şi LGC-BC).

5 Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienţii cu GIST şi la pacienţii cu LGC transformată (LGC-AP şi LGC-BC) comparativ cu pacienţii cu LGC în fază cronică.

6+7 Durerile abdominale şi hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienţii cu GIST.

8 Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficienţă hepatică şi 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 şi reacţiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienţii cu LGC decât la pacienţii cu GIST.

11 Au fost raportate cazuri letale la pacienţii cu boală avansată, infecţii severe, neutropenie severă şi alte boli grave concomitente.

#### Valori anormale ale analizelor de laborator

*Parametrii hematologici*

Citopeniile în LGC, în special neutropenia şi trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvenţă mai mare la doze mari ≥ 750 mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariţia citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvenţa neutropeniilor (NAN < 1,0 x 109/l) şi trombocitopeniilor (număr de trombocite < 50 x 109/l) de grad 3 şi 4 fiind de 4 şi de 6 ori mai mare în criza blastică şi faza accelerată (59‑64% şi 44‑63% pentru neutropenie, respectiv trombocitopenie), comparativ cu pacienţii diagnosticaţi recent în faza cronică a LGC (16,7% neutropenie şi 8,9% trombocitopenie). În faza cronică a LGC recent diagnosticată, gradul 4 de neutropenie (NAN < 0,5 x 109/l) şi trombocitopenie (număr de plachete < 10 x 109/l) a fost observat la 3,6%, respectiv < 1% dintre pacienţi. Durata mediană a episoadelor de neutropenie şi trombocitopenie s-a situat, de regulă, între 2 şi 3 săptămâni, respectiv între 3 şi 4 săptămâni. De obicei, aceste evenimente pot fi controlate fie prin scăderea dozei, fie prin întreruperea tratamentului cu Glivec, dar în rare cazuri pot determina întreruperea permanentă a acestuia. La pacienţii copii şi adolescenţi cu LGC cele mai frecvente efecte toxice observate au fost citopenii de gradul 3 sau 4, implicând neutropenie, trombocitopenie şi anemie. Acestea apar, în general, în primele câteva luni ale tratamentului.

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

*Parametrii biochimici*

Creşterea marcată a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienţii cu LGC şi a fost controlată, de obicei, prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu LGC. În cadrul grupului de pacienţi cu GIST (studiul B2222) au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alaninaminotransferază) la 6,8% dintre pacienţi iar la 4,8% dintre aceştia au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartataminotransferază). Creşterea bilirubinemiei a fost raportată la mai puţin de 3% dintre pacienţi.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reactivarea hepatitei B*

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

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

*Adulţi*

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

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

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

8‑10 g (doză unică): Au fost raportate vărsături şi dureri gastrointestinale.

*Copii şi adolescenţi*

Un pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 400 mg a prezentat vărsături, diaree şi 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 şi diaree.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat şi trebuie să i se administreze tratament de susţinere adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

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

Efecte farmacodinamice

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

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creştere plachetar (FCDP), FCDP-R şi din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, şi inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP şi FCS. *In vitro*, imatinib inhibă proliferarea şi induce apoptoza în celulele tumorale stromale gastrointestinale (GIST), care exprimă o mutaţie activatoare a *kit*-ului. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecinţă a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza SMD/NMP, SHE/LEC şi PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea şi proliferarea celulară indusă de activitatea neregulată a FCDP-R şi Abl kinazei.

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea Glivec are la bază frecvenţele totale de răspuns hematologic şi citogenetic şi supravieţuirea fără progresia bolii. Cu excepţia LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor determinate de boală sau creşterea perioadei de supravieţuire.

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

În toate studiile clinice, 38‑40% dintre pacienţi au avut vârstă ≥ 60 ani şi 10‑12% au avut vârsta ≥ 70 ani.

*Faza cronică, pacienţi diagnosticaţi recent:* Acest studiu de fază III, realizat la pacienţi adulţi, a comparat tratamentul cu Glivec în monoterapie cu asocierea de interferon-alfa (IFN) şi citarabină (C-Ara). Pacienţilor care nu au răspuns la tratament (absenţa răspunsului hematologic complet (RHC) la 6 luni, creşterea NL, absenţa unui răspuns citogenetic major (RCM) la 24 luni), cei care au prezentat pierderea răspunsului (pierderea RHC sau RCM) sau intoleranţă severă la tratament li s-a permis să treacă la braţul de tratament alternativ. În braţul tratat cu Glivec, pacienţilor li s-au administrat 400 mg zilnic. În braţul tratat cu IFN, pacienţilor li s-a administrat o doză ţintă de IFN de 5 MUI/m2 şi zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m2 şi zi timp de 10 zile pe lună.

Au fost randomizaţi un total de 1106 pacienţi, 553 în fiecare braţ. Caracteristicile iniţiale au fost bine echilibrate între cele două braţe ale studiului. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval 18‑70 ani), cu 21,9% din pacienţi cu vârsta ≥ 60 ani. Au fost înrolaţi 59% bărbaţi şi 41% femei; 89,9% caucazieni şi 4,7% pacienţi de culoare. După şapte ani de la recrutarea ultimului pacient, durata mediană a tratamentului de primă linie a fost de 82 şi 8 luni în braţul tratat cu Glivec, respectiv în braţul tratat cu IFN. Durata mediană a tratamentului secundar cu Glivec a fost de 64 luni. În total, la pacienţii cărora li s-a administrat Glivec ca tratament de primă linie, doza medie zilnică administrată a fost de 406 ± 76 mg. Criteriul principal final de eficacitate al studiului este supravieţuirea fără progresia bolii. Progresia a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: progresia la faza accelerată sau criză blastică, deces, pierderea RHC sau RCM sau, la pacienţii care nu au obţinut un RHC, o creştere a NL în ciuda controlului terapeutic adecvat. Răspunsul citogenetic major, răspunsul hematologic, răspunsul molecular (evaluarea bolii reziduale minime), intervalul de timp până la faza accelerată sau criza blastică şi supravieţuirea sunt principalele criterii finale secundare. Datele de răspuns sunt prezentate în tabelul 2.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Glivec** | **IFN+C-Ara** |
| **(Cele mai bune rate de răspuns)** | n=553 | n=553 |
| **Răspuns hematologic** |  |  |
| Rata RHC n (%) | 534 (96,6%)\* | 313 (56,6%)\* |
| [IÎ 95%] | [94,7%, 97,9%] | [52,4%, 60,8%] |
|  |  |  |
| **Răspuns citogenetic** |  |  |
| Răspuns major n (%) | 490 (88,6%)\* | 129 (23,3%)\* |
| [IÎ 95%] | [85,7%, 91,1%] | [19,9%, 27,1%] |
| RC complet n (%) | 456 (82,5%)\* | 64 (11,6%)\* |
| RC parţial n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
|  |  |  |
| **Răspuns molecular**\*\* |  |  |
| Răspuns major după 12 luni (%) | 153/305=50,2% | 8/83=9,6% |
| Răspuns major după 24 luni (%) | 73/104=70,2% | 3/12=25% |
| Răspuns major după 84 luni (%) | 102/116=87,9% | 3/4=75% |
| \* p<0,001, testul exact Fischer  \*\* procentele răspunsurilor moleculare se bazează pe probele disponibile  **Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  Număr de leucocite < 10 x 109/l, număr de plachete < 450 x 109/l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaşti şi promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară.  **Criterii de răspuns citogenetic:** complet (0% Ph+ metafaze), parţial (1–35%), minor (36–65%) sau minim (66–95%). Un răspuns major (0–35%) combină atât răspunsul complet, cât şi răspunsul parţial.  **Criterii de răspuns molecular major**: în sângele periferic, reducerea a ≥ logaritm 3 în numărul transcripţiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a revers-transcriptazei) peste o valoare iniţială standardizată. | | |

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

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

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

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

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

În acest studiu a fost permisă creşterea dozelor de la 400 mg pe zi la 600 mg pe zi şi apoi de la 600 mg pe zi la 800 mg pe zi. După 42 luni de urmărire, 11 pacienţi au prezentat o pierdere confirmată (în interval de 4 săptămâni) a răspunsului lor citogenetic. Din aceşti 11 pacienţi, la 4 pacienţi s-a crescut doza până la 800 mg pe zi, dintre care 2 au reobţinut un răspuns citogenetic (1 parţial şi 1 complet, cel din urmă obţinând, de asemenea, şi un răspuns molecular), în timp ce din cei 7 pacienţi cărora nu li s-a crescut doza, numai unul a reobţinut un răspuns citogenetic complet. Procentul unor reacţii adverse a fost mai mare la cei 40 pacienţi cărora doza le-a fost crescută la 800 mg pe zi, comparativ cu populaţia de pacienţi dinaintea creşterii dozei (n=551). Cele mai frecvente reacţii adverse au inclus hemoragii gastrointestinale, conjunctivită şi creşterea transaminazelor sau bilirubinei. Alte reacţii adverse au fost raportate cu frecvenţă mai mică sau cu aceeaşi frecvenţă.

*Faza cronică, eşec la interferon:* 532 pacienţi adulţi au fost trataţi cu o doză iniţială de 400 mg. Pacienţii au fost distribuiţi în trei categorii principale: eşec hematologic (29%), eşec citogenetic (35%) sau intoleranţă la interferon (36%). Pacienţilor li s-a administrat anterior un tratament cu IFN în doze ≥ 25 x 106 UI pe săptămână, într-un interval median de 14 luni şi au fost toţi în faza cronică tardivă, cu un timp median de la diagnosticare de 32 luni. Variabila principală a eficacităţii studiului a fost procentul de răspuns citogenetic major (răspuns complet plus parţial, 0 până la 35% Ph+ metafaze în măduva osoasă).

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

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

Variabila principală a eficacităţii a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidenţă de leucemie (adică dispariţia blaştilor din măduva hematopoietică şi din sânge, dar fără revenirea deplină la normal la nivelul sângelui periferic, ca în cazul răspunsurilor complete), sau de revenire la faza cronică a LGC. Un răspuns hematologic confirmat a fost obţinut la 71,5% dintre pacienţi (tabelul 4). Este, de asemenea, important că 27,7% dintre pacienţi au obţinut un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 20,4% (confirmat 16%) dintre pacienţi. La pacienţii trataţi cu 600 mg, durata mediană, actuală, estimată, a supravieţuirii fără progresia bolii şi a supravieţuirii totale a fost de 22,9, respectiv de 42,5 luni.

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

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidenţă de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC, utilizând aceleaşi criterii ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienţi au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienţii netrataţi anterior şi 22% la pacienţii trataţi anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienţii trataţi cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienţii trataţi cu 400 mg (16%, p=0,0220). Durata mediană, actuală, estimată, a supravieţuirii pentru pacienţii netrataţi şi trataţi anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

**Tabelul 3 Răspunsul la pacienţii adulţi cu LGC, din studii**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Studiul 0110  date după 37 luni  Faza cronică, eşec la IFN  (n=532) | Studiul 0109  date după 40,5 luni  Faza accelerată  (n=235) | Studiul 0102  date după 38 luni  Criza blastică granulocitară  (n=260) |
|  | % de pacienţi (IÎ95%) | | |
| Răspuns hematologic1 | 95% (92,3‑96,3) | 71% (65,3‑77,2) | 31% (25,2‑36,8) |
| Răspuns hematologic complet (RHC) | 95% | 42% | 8% |
| Absenţa semnelor de leucemie (ASL) | Nu este cazul | 12% | 5% |
| Revenire la faza cronică (RFC) | Nu este cazul | 17% | 18% |
| Răspuns citogenetic major2 | 65% (61,2‑69,5) | 28% (22,0‑33,9) | 15% (11,2‑20,4) |
| Complet | 53% | 20% | 7% |
| (Confirmat3) [IÎ 95%] | (43%) [38,6‑47,2] | (16%) [11,3‑21,0] | (2%) [0,6‑4,4] |
| Parţial | 12% | 7% | 8% |
| **1Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  RHC: Studiul 0110 [număr de leucocite < 10 x 109/l, număr de plachete < 450 x 109/l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaşti şi promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară] şi în studiile 0102 şi 0109 [NAN ≥ 1,5 x 109/l, număr de plachete ≥ 100 x 109/l, fără blaşti în sânge, blaşti în MH < 5% şi fără boli extramedulare]  ASL Aceleaşi criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 109/l şi număr de plachete ≥ 20 x 109/l (numai pentru studiile 0102 şi 0109)  RFC < 15% blaşti în MH şi SP, < 30% blaşti+promielocite în MH şi SP, < 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei şi ficatului (numai pentru studiile 0102 şi 0109).  MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic  **2Criterii de răspuns citogenetic**  Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât şi cele parţiale: complet (0% Ph+ metafaze), parţial (1‑35%)  3 Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puţin o lună după studiul iniţial al măduvei osoase. | | | |

*Copii şi adolescenţi*: Un total de 26 pacienţi copii şi adolescenţi 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 înrolaţi într-un studiu de fază I cu creşterea dozelor. Aceasta a fost o populaţie de pacienţi intens tratată anterior, 46% având efectuat anterior transplant de măduvă osoasă iar 73% efectuând chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienţii au fost trataţi cu Glivec în doze de 260 mg/m2 şi zi (n=5), 340 mg/m2 şi zi (n=9), 440 mg/m2 şi zi (n=7) şi 570 mg/m2 şi zi (n=5). Din 9 pacienţi cu LGC în fază cronică şi date citogenetice disponibile, 4 (44%) şi 3 (33%) au obţinut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parţial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienţi copii şi adolescenţi cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolaţi într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienţii au fost trataţi cu Glivec 340 mg/m2 şi zi, fără întreruperi în absenţa toxicităţii limitante de doză. Tratamentul cu Glivec induce un răspuns rapid la pacienţii copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu LGC, cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoţită de apariţia unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulţi. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parţial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienţilor care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 şi 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Glivec la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în leucemia granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (bcr-abl) pozitiv (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Studii clinice în LLA Ph+

*LLA Ph+ nou diagnosticată*: Într-un studiu controlat (ADE10) care a comparat administrarea de imatinib cu inducţia chimioterapică la 55 pacienţi nou diagnosticaţi 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 pacienţii care nu au răspuns sau au răspuns puţin la chimioterapie, 9 pacienţi (81,8%) din 11 au obţinut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripţiilor bcr-abl la pacienţii trataţi cu imatinib, comparativ cu braţul cu chimioterapie, după 2 săptămâni de tratament (p=0,02). Tuturor pacienţilor li s-a administrat imatinib şi chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 4) după inducţie şi valorile transcripţiilor bcr-abl au fost identice în cele două braţe la 8 săptămâni. După cum era de aşteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferenţă în ceea ce priveşte durata remisiunii, supravieţuirea fără boală sau supravieţuirea totală, deşi pacienţii cu răspuns molecular complet şi care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii (p=0,01), cât şi pentru supravieţuirea fără boală (p=0,02).

Rezultatele observate în cadrul unei populaţii de 211 pacienţi nou diagnosticaţi cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 şi AUS01) sunt în concordanţă cu rezultatele descrise anterior. Admistrarea de imatinib în asociere cu chimioterapie de inducţie (vezi tabelul 4) a dus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienţi evaluabili) şi o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienţi evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienţi evaluabili). Supravieţuirea fără boală (SFB) şi supravieţuirea totală (ST) a depăşit constant 1 an şi au fost superioare, în două studii (AJP01 şi AUS01), verificării istorice (SFB p<0,001; ST p<0,0001).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiul ADE10** |  | | | |
| Prefază | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  CF 200 mg/m2 i.v., zilele 3, 4, 5;  MTX 12 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| Inducţia remisiei | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 6‑7, 13‑16;  VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14;  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15;  CF 500 mg/m2 i.v.(1 oră) ziua 1;  C-Ara 60 mg/m2 i.v., zilele 22‑25, 29‑32 | | | |
| Tratament de consolidare I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 ore), zilele 1, 15;  6-MP 25 mg/m2 oral, zilele 1‑20 | | | |
| Tratament de consolidare II, IV | C-Ara 75 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑5;  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑5 | | | |
| **Studiul AAU02** |  |  |  |  |
| Tratament de inducţie (LLA Ph+ *de novo*) | Daunorubicină 30 mg/m2 i.v., zilele 1‑3, 15‑16;  VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22;  CF 750 mg/m2 i.v., zilele 1, 8;  Prednison 60 mg/m2 oral, zilele 1‑7, 15‑21;  IDA 9 mg/m2 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+ *de novo*) | C-Ara 1000 mg/m2/12 ore i.v.(3 ore), zilele 1‑4;  Mitoxantronă 10 mg/m2 i.v. zilele 3‑5;  MTX 15 mg intratecal, ziua 1;  Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| **Studiul ADE04** | |  |  |  |
| Prefază | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  CF 200 mg/m2 i.v., zilele 3‑5;  MTX 15 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| Tratament de inducţie I | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20;  Daunorubicină 45 mg/m2 i.v., zilele 6‑7, 13‑14 | | | |
| Tratament de inducţie II | CF 1 g/m2 i.v. (1 oră), zilele 26, 46;  C-Ara 75 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 28‑31, 35‑38, 42‑45;  6-MP 60 mg/m2 oral, zilele 26‑46 | | | |
| Tratament de consolidare | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  Vindesină 3 mg/m2 i.v., ziua 1;  MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1;  Etopozidă 250 mg/m2 i.v. (1 oră) zilele 4‑5;  C-Ara 2x 2 g/m2 i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5 | | | |
| **Studiul AJP01** |  |  |  |  |
| Tratament de inducţie | CF 1,2 g/m2 i.v. (3 ore), ziua 1;  Daunorubicină 60 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑3;  Vincristină 1,3 mg/m2 i.v., zilele 1, 8, 15, 21;  Prednisolon 60 mg/m2 şi zi oral | | | |
| Tratament de consolidare | Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1, şi C-Ara 2 g/m2 i.v. (q 12 ore), zilele 2‑3, timp de 4 cicluri | | | |
| Întreţinere | VCR 1,3 g/m2 i.v., ziua 1;  Prednisolon 60 mg/m2 oral, zilele 1‑5 | | | |
| **Studiul AUS01** | |  |  |  |
| Tratament de inducţie-consolidare | Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m2 i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1‑3;  Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11;  Doxorubicină 50 mg/m2 i.v. (24 ore), ziua 4;  DEX 40 mg pe zi în zilele 1‑4 şi 11‑14, alternând cu MTX 1 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m2 i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2‑3 (în total 8 cure) | | | |
| Întreţinere | 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 | | | | |

*Pacienţi copii şi adolescenţi*: în studiul I2301, un total de 93 pacienţi copii, adolescenţi şi tineri adulţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluşi într-un studiu deschis, multicentric, secvenţial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, şi li s-a administrat tratament cu Glivec (340 mg/m2 şi zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducţie. Glivec a fost administrat intermitent în cohortele 1‑5, cu o durată a tratamentului mărită şi cu începerea mai devreme a administrării Glivec 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 Glivec în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la Glivec în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienţii din cohorta 5 (n=50) a îmbunătăţit rata de supravieţuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără Glivec (69,6% faţă de 31,6%). Rata estimată de supravieţuire totală (ST) la 4 ani la pacienţii din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienţi din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Bloc consolidare 1  (3 săptămâni) | VP-16 (100 mg/m2/zi, IV): zilele 1‑5  Ifosfamidă (1,8 g/m2/zi, IV): zilele 1‑5  MESNA (360 mg/m2/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 funcţie de vârstă): NUMAI ziua 1  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 8, 15 |
| Bloc consolidare 2  (3 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): ziua 1  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV sau PO q6h x 6 doze)iii: Zilele 2 şi 3  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): ziua 1  ARA-C (3 g/m2/doză q 12 h x 4, IV): zilele 2 şi 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 4-13 sau până când ANC > 1500 după valoarea cea mai redusă |
| Bloc reinducţie 1  (3 săptămâni) | VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 8 şi 15  DAUN (45 mg/m2/zi bolus, IV): zilele 1 şi 2  CPM (250 mg/m2/doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 şi 4  PEG-ASP (2500 IUnităţi/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 funcţie de vârstă): zilele 1 şi 15  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑7 şi 15‑21 |
| Bloc intensificare 1  (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 şi 15  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV sau PO q6h x 6 doses)iii: Zilele 2, 3, 16 şi 17  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 1 şi 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 IUnităţi/m2, IM): ziua 44 |
| Bloc reinducţie 2  (3 săptămâni) | VCR (1.5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 8 şi 15  DAUN (45 mg/m2/zi bolus, IV): zilele 1 şi 2  CPM (250 mg/m2/doză q12h x 4 dozele, iv): zilele 3 şi 4  PEG-ASP (2500 IUnităţi/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 funcţie de vârstă): zilele 1 şi 15  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑7 şi 15‑21 |
| Bloc intensificare 2  (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 şi 15  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV au PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2, 3, 16 şi 17  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 1 şi 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 IUnităţi/m2, IM): ziua 44 |
| Întreţinere  (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 şi 3  Tratament triplu IT (în funcţie 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 |
| Întreţinere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclul 5 | Iradiere craniană (numai Bloc 5)  12 Gy în 8 fracţii pentru toţi pacienţii care sunt CNS1 şi CNS2 la diagnosticare  18 Gy în 10 fracţii pentru pacienţii care sunt CNS3 la diagnosticare  VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/zi, PO): zilele 11‑56 (Reţinere 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/m2/săptămână, PO): zilele  8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Întreţinere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclurile 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑56  Metotrexat (20 mg/m2/săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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 pacienţi (1 până la < 18 ani) trataţi cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranţă rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranţă al imatinib la pacienţii cu LLA Ph+.

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

Studii clinice în SMD/NMP

Experienţa utilizării Glivec în această indicaţie este foarte limitată şi se bazează pe ratele de răspuns hematologic şi citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supravieţuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiul B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea Glivec la diferite populaţii de pacienţi diagnosticaţi cu boli cu potenţial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. Acest studiu a inclus 7 pacienţi cu SMD/NMP care au fost trataţi cu Glivec 400 mg pe zi. Trei pacienţi au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parţial (RHP). În momentul analizei iniţiale, trei din cei patru pacienţi detectaţi cu recombinări ale genei FCDP-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC şi 1 RHP). Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 20 şi 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 Glivec. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat Glivec 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, alţi 24 pacienţi cu SMD/NMP au fost raportaţi în 13 publicaţii. 21 pacienţi au fost trataţi cu Glivec 400 mg pe zi, în timp ce ceilalţi 3 pacienţi au fost trataţi cu doze mai mici. La unsprezece pacienţi, au fost detectate recombinări ale genei FCDP-R, 9 din aceştia obţinând un RHC şi 1 RHP. Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 2 şi 79 ani. Într-o publicaţie recentă, informaţii actualizate de la 6 din aceşti 11 pacienţi au arătat că toţi aceşti pacienţi au rămas în remisiune citogenetică (interval 32‑38 luni). Aceeaşi publicaţie a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienţi cu SMD/NMP cu recombinări ale genei FCDP-R (5 pacienţi din studiul B2225). Aceşti pacienţi au fost trataţi cu Glivec un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din aceşti pacienţi, urmărirea depăşeşte acum 4 ani. Unsprezece pacienţi au obţinut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităţilor citogenetice şi o scădere sau dispariţie a transcripţiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice şi citogenetice au fost susţinute un timp median de 49 luni (interval 19‑60), respectiv, 47 luni (interval 16‑59). Rata totală a supravieţuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25‑234). În general, administrarea Glivec la pacienţii fără translocaţie genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienţi copii cu SMD/NMP. În 4 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu SMD/NMP asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 3 luni şi 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 şi 340 mg/m2 zilnic. Toţi pacienţii au obţinut un răspuns hematologic, citogenetic şi/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea Glivec la diferite populaţii de pacienţi diagnosticaţi cu boli care pun viaţa în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. În acest studiu, 14 pacienţi cu SHE/LEC au fost trataţi cu Glivec în doze de 100 mg până la 1000 mg pe zi. Alţi 162 pacienţi cu SHE/LEC, raportaţi în 35 cazuri şi serii de cazuri publicate, au fost trataţi cu Glivec în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalităţile citogenetice au fost evaluate la 117 pacienţi din populaţia totală de 176 pacienţi. La 61 din aceşti 117 pacienţi, s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα. Alţi patru pacienţi cu SHE au fost identificaţi ca fiind FIP1L1-FCDP-Rα-pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toţi cei 65 pacienţi care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα au obţinut un RHC susţinut timp de mai multe luni (interval de la 1+ la 44+ luni controlate în momentul raportării). După cum s-a raportat într-o publicaţie recentă, 21 din aceşti 65 pacienţi au obţinut, de asemenea, o remisiune moleculară completă cu o urmărire mediană de 28 luni (interval 13‑67 luni). Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 25 şi 72 ani. Suplimentar, au fost raportate de către investigatori cazuri de ameliorări ale simptomatologiei şi ale anormalităţilor disfuncţionale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, ţesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/ţesutului conjunctiv/aparatului vascular şi tractului gastrointestinal.

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu SHE/LEC. În 3 publicaţii au fost raportaţi trei (3) pacienţi cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 2 ani şi 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m2 zilnic sau în doze variind între 200 şi 400 mg zilnic. Toţi pacienţii au obţinut un răspuns hematologic, citogenetic şi/sau molecular complet.

Studii clinice în GIST inoperabile şi/sau metastatice

Un studiu de fază II, deschis, randomizat, necontrolat, multinaţional s-a desfăşurat la pacienţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) inoperabile sau maligne metastatice. În acest studiu au fost incluşi şi randomizaţi 147 pacienţi care au fost trataţi fie cu 400 mg, fie cu 600 mg pe care orală, o dată pe zi, timp de până la 36 luni. Aceşti pacienţi au avut vârsta între 18 şi 83 ani şi au prezentat diagnostic patologic de GIST maligne cu Kit-pozitiv care au fost inoperabile şi/sau metastatice. Imunohistochimia a fost efectuată de obicei cu anticorpi Kit (A-4502, antiser policlonal de iepure, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) conform analizei prin metoda care utilizează un complex peroxidază-biotină-avidină după marcare antigenică.

Proba principală de eficacitate s-a bazat pe ratele răspunsului obiectiv. A fost necesar ca tumorile să fie măsurabile la cel puţin o localizare, iar caracterizarea răspunsului s-a bazat pe criteriile Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.

**Tabelul 6 Răspunsul cel mai bun al tumorii în studiul STIB2222 (GIST)**

|  |  |
| --- | --- |
| Răspunsul cel mai bun | Toate dozele (n=147)  400 mg (n=73)  600 mg (n=74)  n (%) |
| Răspuns complet | 1 (0,7) |
| Răspuns parţial | 98 (66,7) |
| Boală stabilă | 23 (15,6) |
| Boală progresivă | 18 (12,2) |
| Neevaluabil | 5 (3,4) |
| Necunoscut | 2 (1,4) |

Între cele două grupuri de pacienţi trataţi cu doze diferite nu s-a semnalat nici o diferenţă în ceea ce priveşte procentele de răspuns. Un număr semnificativ de pacienţi care au fost în faza stabilă a bolii în momentul analizei interimare au obţinut un răspuns parţial la tratament mai îndelungat (urmărire mediană de 31 luni). Timpul median de răspuns a fost de 13 săptămâni (IÎ 95% 12‑23). Timpul median până la eşecul tratamentului la pacienţii care au răspuns la tratament a fost de 122 săptămâni (IÎ 95% 106‑147), în timp ce la toată populaţia studiului a fost de 84 săptămâni (IÎ 95% 71‑109). Supravieţuirea totală mediană nu a fost atinsă. Estimarea Kaplan-Meier a supravieţuirii după urmărirea de 36 luni este de 68%.

În două studii clinice (studiul B2222 şi un studiu intergrup S0033), doza zilnică de Glivec a fost crescută la 800 mg la pacienţii cu progresia bolii la doze zilnice mai mici, de 400 mg sau 600 mg. Doza zilnică a fost crescută la 800 mg la un total de 103 pacienţi; 6 pacienţi au obţinut un răspuns parţial şi 21 au obţinut stabilizarea bolii lor după creşterea dozei, cu un beneficiu clinic total de 26%. Din datele de siguranţă disponibile, creşterea dozei la 800 mg pe zi la pacienţii cu progresia bolii la doze mai mici de 400 mg sau 600 mg pe zi nu pare să afecteze profilul de siguranţă al Glivec.

Studiile clinice privind GIST cu tratament adjuvant

În cadrul tratamentului adjuvant, Glivec a fost investigat într-un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, pe termen lung, placebo controlat (Z9001) la care au luat parte 773 pacienţi. Vârsta acestor pacienţi a variat de la 18 la 91 de ani. Au fost incluşi pacienţi care aveau un diagnostic histologic de GIST primară cu expresia proteinei Kit determinată prin imunochimie şi o mărime a tumorii ≥ 3 cm ca dimensiune maximă, cu rezecţie generală completă a tumorii GIST primare în decurs de 14‑70 zile înainte de înregistrare. După rezecţia tumorii GIST primare, pacienţii au fost randomizaţi într-unul din cele două braţe: Glivec 400 mg pe zi sau placebo echivalent, timp de un an.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supravieţuirea fără recidivă (SFR), definită ca timpul de la data randomizării până la data recidivei sau a decesului de orice cauză.

Glivec a prelungit semnificativ SFR, 75% din pacienţi neprezentând recidive după 38 de luni în grupul tratat cu Glivec faţă de 20 de luni în grupul cu administrare de placebo (intervale de încredere 95%, [30 - neestimabil]; respectiv, [14 - neestimabil]); (rata riscului = 0,398 [0,259‑0,610], p<0,0001). După un an, SFR generală era semnificativ superioară pentru Glivec (97,7%) faţă de placebo (82,3%), (p<0,0001). Riscul de recidivă a fost astfel redus cu aproximativ 89% în grupul tratat cu Glivec, comparativ cu placebo (rata riscului = 0,113 [0,049‑0,264]).

Riscul de recidivă la pacienţii la care s-a efectuat o rezecţie chirurgicală a tumorii GIST primare a fost evaluat retrospectiv pe baza următorilor factori de prognostic: mărimea tumorii, indicele mitotic, localizarea tumorii. Au fost disponibile date privind indicele mitotic pentru 556 din cei 713 pacienţi care au format populaţia în intenţie de tratament (ITT). Rezultatele analizelor subgrupurilor conform clasificărilor riscurilor ale United States National Institutes of Health (Institutele Naţionale de Sănătate ale Statelor Unite - NIH) şi Armed Forces Institute of Pathology (Institutul de Patologie al Forţelor Armate - AFIP) sunt indicate în tabelul 7. Nu s-au observat beneficii în grupurile cu risc mic şi foarte mic. Nu s-au observat beneficii privind supravieţuirea totală.

###### **Tabelul 7 Sinteza analizelor SFR din studiul Z9001 conform clasificărilor riscurilor NIH şi AFIP**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criterii de risc** | **Nivel de risc** | **% din pacienţi** | **Nr. de evenimente/Nr. de pacienţi** | **Rata globală a riscului (interval de încredere 95%)\*** | **Rate SFR (%)** | |
| **12 luni** | **24 luni** |
| **Glivec faţă de placebo** | **Glivec faţă de placebo** | **Glivec faţă de placebo** |
| NIH | Mic | 29,5 | 0/86 faţă de 2/90 | NE | 100 faţă de 98,7 | 100 faţă de 95,5 |
| Intermediar | 25,7 | 4/75 faţă de 6/78 | 0,59 (0,17; 2,10) | 100 faţă de 94,8 | 97,8 faţă de 89,5 |
| Mare | 44,8 | 21/140 faţă de 51/127 | 0,29 (0,18; 0,49) | 94,8 faţă de 64,0 | 80,7 faţă de 46,6 |
| AFIP | Foarte mic | 20,7 | 0/52 faţă de 2/63 | NE | 100 faţă de 98,1 | 100 faţă de 93,0 |
| Mic | 25,0 | 2/70 faţă de 0/69 | NE | 100 faţă de 100 | 97,8 faţă de 100 |
| Moderat | 24,6 | 2/70 faţă de 11/67 | 0,16 (0,03; 0,70) | 97,9 faţă de 90,8 | 97,9 faţă de 73,3 |
| Mare | 29,7 | 16/84 faţă de 39/81 | 0,27 (0,15; 0,48) | 98,7 faţă de 56,1 | 79,9 faţă de 41,5 |

\* Întreaga perioadă de urmărire; NE – Nu se poate estima

Un al doilea studiu multicentric, deschis, de fază III (SSG XVIII/AIO) a comparat tratamentul cu Glivec 400 mg pe zi, cu durata de 12 luni cu tratamentul cu durata de 36 luni la pacienţi după rezecţia chirurgicală a GIST şi care prezintă următoarele: diametrul tumorii > 5 cm şi indice mitotic > 5/50 câmpuri microscopice de mare putere (HPF); sau diametrul tumorii > 10 cm şi orice indice mitotic sau tumoră de orice dimensiuni cu indice mitotic > 10/50 HPF sau tumori rupte în cavitatea peritoneală. A existat un total de 397 pacienţi care au consimţit să participe la studiu şi care au fost randomizaţi în cadrul studiului (199 pacienţi în braţul de tratament cu durata de 12 luni şi 198 pacienţi în braţul de tratament cu durata de 36 de luni), vârsta mediană a fost de 61 ani (interval 22 până la 84 ani). Timpul median de urmărire a fost de 54 luni (de la data randomizării până la data centralizării datelor), cu un total de 83 luni între primul pacient randomizat şi data centralizării datelor.

Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost supravieţuirea fără recurenţa bolii (SRB), definită ca intervalul de timp de la data randomizării la data recurenţei bolii sau deces din orice cauză.

Tratamentul cu Glivec cu o durată de treizeci şi şase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supravieţuire fără recurenţa bolii comparativ cu tratamentul cu Glivec cu durata de 12 luni (cu rata globală a riscului (RR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabelul 8, figura 1).

În plus, tratamentul cu Givec cu o durată de treizeci şi şase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supravieţuire totală (ST) comparativ cu tratamentul cu Glivec cu o durată de 12 luni (RR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabelul 8, figura 2).

Durata mai lungă a tratamentului (> 36 luni) poate întârzia apariţia altor recurenţe; cu toate acestea, impactul acestor date asupra supravieţuirii totale rămâne necunoscut.

Numărul total de decese a fost de 25 pentru braţul de tratament cu durata de 12 luni şi de 12 pentru braţul de tratament cu durata de 36 luni.

Tratamentul cu imatinib timp de 36 de luni a fost superior tratamentului cu durata de 12 luni în analiza ITT, adică inclusiv întreaga populaţie a studiului. În cadrul analizei planificate a subgrupelor după tipul de mutaţie, RR pentru SRB în timpul celor 36 de luni de tratament pentru pacienţi cu mutaţia exon 11 a fost de 0,35 [IÎ 95%: 0,22, 0,56]. Din cauza numărului redus de evenimente observate, nu pot fi trase concluzii pentru alte subgrupe de mutaţii mai puţin frecvente.

**Tabelul 8** **Tratament cu Glivec cu durata de 12 luni şi 36 luni (SSGXVIII/Studiul AIO)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Braţ de tratament cu**  **durata de 12 luni** | **Braţ de tratament cu**  **durata de 36 luni** |
| **SRB** | **%(IÎ)** | **%(IÎ)** |
| 12 luni | 93,7 (89,2‑96,4) | 95,9 (91,9‑97,9) |
| 24 luni | 75,4 (68,6‑81,0) | 90,7 (85,6‑94,0) |
| 36 luni | 60,1 (52,5‑66,9) | 86,6 (80,8‑90,8) |
| 48 luni | 52,3 (44,0‑59,8) | 78,3 (70,8‑84,1) |
| 60 luni | 47,9 (39,0‑56,3) | 65,6 (56,1‑73,4) |
| **Supravieţuire** |  |  |
| 36 luni | 94,0 (89,5‑96,7) | 96,3 (92,4‑98,2) |
| 48 luni | 87,9 (81,1‑92,3) | 95,6 (91,2‑97,8) |
| 60 luni | 81,7 (73,0‑87,8) | 92,0 (85,3‑95,7) |

**Figura 1 Estimări Kaplan-Meier privind criteriul principal final de evaluare supravieţuire fără recurenţa bolii (populaţie ITT)**

Probabilitatea supravieţuirii fără recurenţa bolii



|  |  |
| --- | --- |
| P < 0,0001  Raport de risc 0,46  (IÎ 95%, 0,32‑0,65) | |
|  |  | N | Evt | Cen |
| **——** | (1) Imatinib 12 luni: | 199 | 84 | 115 |
| ----- | (2) Imatinib 36 luni: | 198 | 50 | 148 |
| │││ | Observaţii cenzurate |  |  |  |

Timp supravieţuire în luni

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

**Figura 2 Estimări Kaplan-Meier pentru supravieţuire totală (populaţie ITT)**



Probabilitatea supravieţuirii totale

Timp supravieţuire în luni

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| P = 0,019  Raport de risc 0,45  (IÎ 95%, 0,22‑0,89) | | | | |
|  |  | N | Evt | Cen |
| **——** | (1) Imatinib 12 luni: | 199 | 25 | 174 |
| ----- | (2) Imatinib 36 luni: | 198 | 12 | 186 |
| │││ | Observaţii cenzurate |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Risc: Evenimente | | | | | | | | | | | | | | | |
| (1) | 199:0 | 190:2 | 188:2 | 183:6 | 176:8 | 156:10 | 140:11 | 105:14 | 87:18 | 64:22 | 46:23 | 27:25 | 20:25 | 2:25 | 0:25 |
| (2) | 198:0 | 196:0 | 192:0 | 187:4 | 184:5 | 164:7 | 152:7 | 119:8 | 100:8 | 76:10 | 56:11 | 31:11 | 13:12 | 0:12 |  |

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu GIST cu c-Kit pozitiv. În 7 publicaţii au fost raportaţi şaptesprezece (17) pacienţi cu GIST (cu sau fără mutaţii Kit şi FCDP-R). Vârsta acestor pacienţi a variat între 8 şi 18 ani, iar imatinib a fost administrat atât în tratamentul adjuvant, cât şi în tratamentul mestastazelor, în doze variind între 300 şi 800 mg zilnic. La majoritatea pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi pentru GIST, au lipsit datele care să confirme mutaţiile c-Kit sau FCDP-R care ar fi putut conduce la rezultate clinice mixte.

Studii clinice în PDFS

S-a desfăşurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienţi cu PDFS trataţi zilnic cu Glivec 800 mg. Vârsta pacienţilor cu PDFS a fost cuprinsă între 23 şi 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o iniţială intervenţie chirurgicală rezectivă şi considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenţie chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Evidenţa principală a eficacităţii s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienţi înrolaţi, 9 au răspuns, unul complet şi 8 parţial. Trei dintre cei care au răspuns parţial au fost ulterior declaraţi fără boală, prin intervenţie chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportaţi alţi 6 pacienţi cu DFSP trataţi cu Glivec în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni şi 49 ani. Pacienţii adulţi, raportaţi în literatura publicată, au fost trataţi cu Glivec fie cu doza de 400 mg (4 cazuri) sau cu doza de 800 mg (1 caz) pe zi. Cinci (5) pacienţi au răspuns, 3 complet şi 2 parţial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni şi mai mult de 20 luni. Translocaţia t(17:22)[(q22:q13)], sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toţi cei care au răspuns la tratamentul cu Glivec.

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu PDFS. În 3 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu PDFS şi rearanjamente ale genei FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 0 luni şi 14 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 50 mg zilnic sau în doze variind între 400 şi 520 mg zilnic. Toţi pacienţii au obţinut răspuns parţial şi/sau complet.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica Glivec

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

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută medie pentru forma farmaceutică capsule 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 absorbţie a imatinib a prezentat o reducere minimă (scăderea cu 11% a Cmax şi prelungirea tmax cu 1,5 ore), cu o mică scădere a ASC (7,4%), comparativ cu administrarea în condiţii de repaus alimentar. Efectul unei intervenţii chirurgicale gastrointestinale în antecedente asupra absorbţiei medicamentului nu a fost investigat.

Distribuţie

Pe baza experimentelor *in vitro*, la concentraţiile plasmatice de imatinib relevante clinic, procentul de legare de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 95%, în principal de albumină şi 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 potenţă similară cu medicamentul nemodificat. ASC a acestui metabolit reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea a medicamentului nemodificat.

Imatinib şi metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă (ASC(0-48ore)). Diferenţa de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliţi minori.

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 care catalizează metabolizarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (paracetamol, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 µM) şi fluconazolul (CI50 118 µM) au demonstrat inhibarea metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

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

Eliminare

Pe baza eliminării compusului(compuşilor) după administrarea orală a unei doze de imatinib marcat cu 14C, aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) şi în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în materiile fecale), restul fiind metaboliţi.

Farmacocinetica în plasmă

După administrarea orală la voluntari sănătoşi, t½ a fost de aproximativ 18 ore, ceea ce sugerează că administrarea în priză unică zilnică este adecvată. Creşterea medie a ASC la creşterea dozei a fost liniară şi proporţională cu dozele de imatinib administrate oral, în intervalul 25‑1000 mg. După administrări repetate în priză unică zilnică, nu s-au observat modificări ale cineticii imatinibului, iar acumularea la starea de echilibru a fost de 1,5‑2,5 ori mai mare.

Farmacocinetica la pacienţii cu GIST

La pacienţii cu GIST expunerea la starea de echilibru a fost de 1,5 ori mai mare decât cea observată la pacienţii cu LGC la aceeaşi doză (400 mg pe zi). Pe baza analizei preliminare populaţionale la pacienţii cu GIST, au fost identificate trei variabile (albumina, NL şi bilirubina) care au o relaţie semnificativă static cu farmacocinetica imatinibului. Valorile scăzute ale albuminei au determinat un clearance scăzut (Cl/f); iar creşterea NL a condus la o reducere a Cl/f. Cu toate acestea, aceste asocieri nu sunt suficient de mari pentru a justifica ajustarea dozei. La această populaţie de pacienţi, prezenţa metastazelor hepatice ar putea determina insuficienţă hepatică şi scăderea metabolizării.

Farmacocinetica populaţională

Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la pacienţii cu LGC, s-a observat o influenţă mică a vârstei pacienţilor asupra volumului de distribuţie (creştere cu 12% la pacienţii > 65 ani). Această modificare nu este considerată semnificativă clinic. Efectul greutăţii 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 creşte la 11,8 l/oră. Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru justifica ajustarea dozei în funcţie de greutatea corporală. Sexul nu influenţează cinetica imatinibului.

Farmacocinetica la copii şi adolescenţi

Ca şi la pacienţii adulţi, imatinibul a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienţii copii şi adolescenţi din ambele studii, de fază I şi fază II. La copii şi adolescenţi, administrarea unor doze de 260 mg/m2, respectiv 340 mg/m2 şi zi a determinat aceeaşi expunere ca administrarea la pacienţii adulţi a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC(0-24) în ziua 8 şi ziua 1 la doza de 340 mg/m2 şi zi a evidenţiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea de doze zilnice repetate.

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienţii copii şi adolescenţi cu tulburări hematologice (LGC, LLA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului creşte direct proporţional cu suprafaţa corporală (SC). După corecţia efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală şi 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 pacienţilor copii şi adolescenţi cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m2 o dată pe zi (fără a se depăşi 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m2 o dată pe zi (fără a se depăşi 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienţilor adulţi cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

Insuficienţa funcţiilor unor organe

Imatinib şi metaboliţii săi nu se excretă în proporţie semnificativă pe cale renală. Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată par să prezinte o expunere plasmatică mai mare decât pacienţii cu funcţie renală normală. Creşterea este de aproximativ 1,5 – 2 ori, corespunzând unei creşteri de 1,5 ori a concentraţiei plasmatice a AGP, de care imatinibul este legat în proporţie mare. Clearance-ul imatinibului liber este probabil similar la pacienţii cu insuficienţă renală şi la cei cu funcţie renală normală, deoarece excreţia renală reprezintă doar o cale minoră de eliminare a imatinibului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Deşi rezultatele analizei farmacocinetice au indicat faptul că există o variaţie interindividuală considerabilă, expunerea medie la imatinib nu a crescut la pacienţii cu grade diferite de disfuncţii hepatice comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.8).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Profilul preclinic de siguranţă al imatinibului a fost evaluat la şobolan, câine, maimuţă şi iepure.

Studiile de toxicitate după doze repetate au evidenţiat modificări hematologice uşoare până la moderate la şobolan, câine şi maimuţă, asociate cu modificări ale măduvei hematopoietice la şobolan şi câine.

Ficatul a fost organul ţintă la şobolan şi câine. Au fost observate creşteri uşoare până la moderate ale transaminazelor şi o uşoară scădere a concentraţiilor colesterolului, trigliceridelor, proteinelor totale şi albuminei la ambele specii. Nu s-au observat modificări histopatologice la ficatul de şobolan. La câinii trataţi timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate hepatică severă cu creşterea valorilor enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză şi hiperplazie a canalelor biliare.

La maimuţele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea şi dilatarea focală a tubulilor renali şi nefroză tubulară. Creşterea uremiei şi creatininei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La şobolan, hiperplazia epiteliului de tranziţie în papila renală şi în vezica urinară a fost observată la doze ≥ 6 mg/kg într-un studiu de 13 săptămâni, fără modificări ale parametrilor plasmatici sau urinari. În timpul tratamentului cronic cu imatinib a fost observată o creştere a frecvenţei infecţiilor oportuniste.

Într-un studiu de 39 săptămâni efectuat la maimuţe, nu a fost stabilit un NOAEL (valoare la care nu se observă reacţii adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă la om de 800 mg, raportată la suprafaţa corporală. Tratamentul a determinat agravarea infecţiei 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 şoarece) şi *in vivo* prin testul micronucleilor la şobolan. Efecte genotoxice pozitive au fost obţinute pentru imatinib la un test *in vitro* pe celule de mamifere (ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberaţie cromozomială) în prezenţa activării metabolice. Doi produşi intermediari din procesul de fabricaţie, care sunt prezenţi şi în produsul final, sunt pozitivi pentru mutagenitate în testul Ames. Unul din aceşti produşi intermediari a fost, de asemenea, pozitiv în testul limfomului de şoarece.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la şobolani masculi, trataţi timp de 70 zile înaintea împerecherii, greutatea testiculelor şi epididimului, precum şi procentul de mobilitate al spermatozoizilor au scăzut la doza de 60 mg/kg, aproximativ egală cu doza clinică maximă de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Aceasta nu a fost observată la doze ≤ 20 mg/kg. O reducere uşoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine, la doze administrate oral ≥ 30 mg/kg. Când femelele de şobolan au fost tratate timp de 14 zile înainte de împerechere şi până în ziua a 6-a de gestaţie, nu a fost observat nici un efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de şobolan s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă şi un număr redus de fetuşi vii. Aceasta nu s-a observat la doze ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu efectuat la şobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre‑ şi postnatală, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestaţie în grupul la care s-a administrat doza de 45 mg/kg şi zi. La aceeaşi doză, numărul de fetuşi născuţi morţi, precum şi al puilor decedaţi în primele 4 zile de viaţă a fost mai mare. În generaţia urmaşilor F1, la aceeaşi doză, greutatea corporală medie a fost scăzută de la naştere până la sacrificare şi numărul de pui nou-născuţi care au atins criteriul de separare prepuţială a fost uşor scăzut. Fertilitatea în generaţia urmaşilor F1 nu a fost afectată, în timp ce creşterea numărului de avorturi şi scăderea numărului de pui viabili a fost observată în cazul administrării dozei de 45 mg/kg şi zi. Doza la care nu se observă reacţii adverse (NOEL), atât pentru femele cât şi pentru generaţia F1, a fost de 15 mg/kg şi zi (o pătrime din doza maximă la om de 800 mg).

La şobolan, imatinibul a fost teratogen când a fost administrat în timpul organogenezei în doze ≥ 100 mg/kg, aproximativ egale cu doza clinică maximă de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Efectele teratogene observate au inclus exencefalia sau encefalocelul, absenţa/reducerea oaselor frontale şi absenţa oaselor parietale. Aceste efecte nu s-au observat la doze ≤ 30 mg/kg.

Nu au fost identificate noi organe ţintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele ţintă cunoscute la şobolani adulţi. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creşterii, întârzierii deschiderii vaginale şi separării prepuţului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori mai mari comparativ cu expunerea medie la copii şi adolescenţi, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m2. Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înţărcare) a fost observată o rată a mortalităţii de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii medii la copii şi adolescenţi, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m2.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la şobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 şi 60 mg/kg şi zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevităţii masculilor la doze de 60 mg/kg şi zi şi a femelelor la ≥ 30 mg/kg şi zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidenţiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) şi papilom glandular prepuţial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele ţintă pentru modificări neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuţială şi clitorală, intestinul subţire, glandele paratiroide, glandele suprarenale şi stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuţiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg şi zi, reprezentând o expunere de aproximativ 0,5 sau 0,3 ori mai mare decât expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi, respectiv dozei de 800 mg pe zi şi de 0,4 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii şi adolescenţi (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m2 şi zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacţie adversă (NOEL) a fost de 15 mg/kg şi zi. Adenom/carcinom renal, papilom al vezicii urinare şi uretrei, adenocarcinoame ale intestinului subţire, adenoame ale glandelor paratiroidiene, tumori medulare benigne şi maligne ale glandelor suprarenale şi papiloame/carcinoame stomacale non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg şi zi, reprezentând o expunere de aproximativ 1,7 ori mai mare decât expunerea zilnică la om în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 800 mg pe zi şi de 1,2 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii şi adolescenţi (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m2 şi zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacţie adversă (NOEL) a fost de 30 mg/kg şi zi.

Nu sunt clarificate încă mecanismul şi relevanţa pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la şobolan.

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

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Conţinutul capsulei: Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula: Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripţionare: Oxid roşu de fer (E172)

Shellac

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

**6.4 Precauţii 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 şi conţinutul ambalajului**

Blistere din PVC/aluminiu

Cutii conţinând 24, 48, 96, 120 și 180 capsule.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/01/198/002-006

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 07 noiembrie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 07 noiembrie 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg comprimate filmate

Glivec 400 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Glivec 100 mg comprimate filmate

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

Glivec 400 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Glivec 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare galben foarte închis până la portocaliu-maroniu, rotund, inscripţionat cu „NVR” pe o faţă şi cu „SA” şi o linie mediană pe cealaltă faţă.

Glivec 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare galben foarte închis până la portocaliu-maroniu, oval, biconvex, cu margini rotunjite, inscripţionat cu „glivec” pe o faţă.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Glivec este indicat pentru tratamentul

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii diagnosticaţi 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.

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii cu LGC Ph+ în fază cronică după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau cu LGC Ph+ în faza accelerată sau în criză blastică.

pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii diagnosticaţi recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie.

pacienţilor adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.

pacienţilor adulţi cu sindroame mielodisplazice/neoplasme mieloproliferative (SMD/NMP) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (FCDP-R).

pacienţilor adulţi cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Rα.

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

Glivec este indicat pentru

tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.

tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecţiei tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienţilor cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.

tratamentul pacienţilor adulţi cu protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile şi pacienţilor adulţi cu PDFS recidivante şi/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

La pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi, eficacitatea Glivec se bazează pe ratele totale de răspuns hematologice şi citogenetice şi supravieţuirea fără progresia bolii în LGC, ratele de răspuns hematologice şi citogenetice în LLA Ph+, SMD/NMP, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC şi ratele obiective de răspuns ale pacienţilor adulţi cu PDFS şi GIST inoperabile şi/sau metastatice, precum şi pe supravieţuirea fără recidivă în cazul GIST cu tratament adjuvant. La pacienţii cu SMD/NMP asociate recombinărilor genei FCDP-R, experienţa utilizării Glivec este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Cu excepţia LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creşterea duratei de viaţă pentru aceste boli.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic specializat în tratamentul pacienţilor cu afecţiuni maligne hematologice şi sarcoame maligne, după cum este adecvat.

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

Pentru doze de 400 mg şi mai mari (vezi recomandările privind doza de mai jos) este disponibil un comprimat (nedivizabil) de 400 mg.

Doza prescrisă trebuie administrată oral, în timpul mesei, cu un pahar mare de apă, pentru a reduce riscul iritaţiilor gastrointestinale. Dozele de 400 mg sau 600 mg trebuie administrate o dată pe zi, în timp ce doza zilnică de 800 mg trebuie administrată ca 400 mg de două ori pe zi, dimineaţa şi seara.

Pentru pacienţii care nu pot înghiţi comprimatele filmate, comprimatele pot fi dispersate într-un pahar cu apă plată sau suc de mere. Numărul necesar de comprimate trebuie introduse într-un volum adecvat de lichid (aproximativ 50 ml pentru un comprimat de 100 mg şi 200 ml pentru un comprimat de 400 mg) şi se agită cu o lingură. Suspensia trebuie administrată imediat după dezagregarea comprimatului(comprimatelor).

Doze în LGC la pacienţii adulţi

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu LGC în fază cronică. Faza cronică a LGC este definită prin îndeplinirea tuturor criteriilor următoare: blaşti < 15% în sânge şi în măduva hematopoietică, bazofile în sânge periferic < 20%, plachete > 100 x 109/l.

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţi în fază accelerată. Faza accelerată este definită prin prezenţa unuia dintre următoarele criterii: blaşti ≥ 15%, dar < 30% în sânge sau în măduva hematopoietică, blaşti plus promielocite ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică (având < 30% blaşti), bazofile în sânge periferic ≥ 20%, plachete < 100 x 109/l, fără legătură cu tratamentul.

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţi aflaţi în criză blastică. Criza blastică este definită prin blaşti ≥ 30% în sânge sau în măduva hematopoietică sau boală extramedulară, alta decât hepatosplenomegalia.

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

Poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 400 mg la 600 mg sau 800 mg la pacienţii în fază cronică a bolii, sau de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrate sub formă de 400 mg de două ori pe zi) la pacienţii în fază accelerată sau criză blastică, în absenţa unor reacţii adverse severe la medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanţe: progresia bolii (oricând); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari.

Doze în LGC la copii şi adolescenţi

La copii şi adolescenţi, dozele trebuie stabilite în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m2 la copii şi adolescenţi cu LGC în fază cronică şi în fazele avansate ale LGC (a nu se depăşi doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărţită în două prize – una dimineaţa şi una seara. În prezent, recomandarea privind doza se bazează pe un număr mic de pacienţi copii şi adolescenţi (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Nu există experienţă privind tratamentul copiilor cu vârsta sub 2 ani.

La copii şi adolescenţi, poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 340 mg/m2 pe zi la 570 mg/m2 pe zi (a nu se depăşi doza totală de 800 mg) în absenţa reacţiilor adverse severe provocate de medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe neasociate leucemiei, în următoarele situaţii: progresia bolii (oricând); lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari.

Doze în LLA Ph+ la pacienţii adulţi

Doza recomandată de Glivec este de 600 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu LLA Ph+. Experţii hematologi în controlul acestei boli trebuie să supravegheze tratamentul de-a lungul tuturor etapelor de îngrijire.

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

Pentru pacienţii adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, monoterapia cu Glivec în doză de 600 mg pe zi este sigură, eficace şi poate fi administrată până la progresia bolii.

Doze în LLA Ph+ la copii şi adolescenţi

Doza pentru copii şi adolescenţi trebuie stabilită în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică de 340 mg/m2 este recomandată pentru copii şi adolescenţi cu LAA Ph+ (fără a se depăşi doza totală de 600 mg).

Doze în SMD/NMP

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu SMD/NMP.

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

Doze în SHE/LEC

Doza recomandată de Glivec este de 100 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu SHE/LEC.

O creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

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

Doze în GIST

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţicu GIST maligne inoperabile şi/sau metastatice.

Există date limitate despre efectul creşterii dozei de la 400 mg la 600 mg sau la 800 mg la pacienţii la care există progresie la doză mai mică (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului: În studiile clinice la pacienţii cu GIST, tratamentul cu Glivec a fost continuat până la progresia bolii. În momentul realizării analizei, durata tratamentului a avut o mediană de 7 luni (de la 7 zile la 13 luni). Efectul întreruperii tratamentului după obţinerea unui răspuns nu a fost investigat.

Doza recomandată de Glivec este de 400 mg pe zi pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi în urma rezecţiei GIST. Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susţinere a acestei indicaţii a fost de 36 luni (vezi pct. 5.1).

Doze în PDFS

La pacienţii adulţicu PDFS, doza recomandată de Glivec este de 800 mg pe zi.

Ajustarea dozei la apariţia reacţiilor adverse

*Reacţii adverse non-hematologice*

Dacă în timpul utilizării Glivec apare o reacţie adversă non-hematologică severă, tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare. Tratamentul poate fi apoi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.

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

*Reacţii adverse hematologice*

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

Ajustări ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| SHE/LEC (doza iniţială 100 mg) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe). |
| Faza cronică a LGC, SMD/NMP şi GIST (doza iniţială 400 mg)  SHE/LEC (la doza de 400 mg) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe).  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 300 mg. |
| Faza cronică a LGC la copii şi adolescenţi  (la doza de 340 mg/m2) | NAN < 1,0 x 109/l  şi/sau  plachete < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza anterioară (adică cea utilizată înainte de apariţia reacţiei adverse severe).  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 260 mg/m2. |
| Faza accelerată a LGC şi criza blastică şi LLA Ph+ (doza iniţială 600 mg) | aNAN < 0,5 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 10 x 109/l | 1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).  2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 400 mg.  3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg.  4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 20 x 109/l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg. |
| Faza accelerată a LGC şi criza blastică la copii şi adolescenţi (doza iniţială 340 mg/m2) | aNAN < 0,5 x 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 10 x 109/l | 1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).  2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 260 mg/m2.  3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m2.  4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 109/l şi 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 109/l  şi/sau  numărul plachetelor < 50 x 109/l | 1. Administrarea Glivec se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/l şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/l.  2. Tratamentul cu Glivec se reia cu doza de 600 mg.  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/l şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 400 mg. |
| NAN = număr absolut de neutrofile | | |
| a apare după cel puţin 1 lună de tratament | | |

Grupe speciale de pacienţi

*Utilizarea la copii şi adolescenţi:* nu există experienţă privind utilizarea la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani şi la copii cu LLA Ph+ cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.1). Există experienţă foarte limitată privind utilizarea la copii cu SMD/NMP, PDFS, GIST şi SHE/LEC.

Siguranţa şi eficacitatea imatinib la copii şi adolescenţi cu SMD/NMP, PDFS, GIST 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.

*Insuficienţă hepatică:* Imatinibul este metabolizat în principal în ficat. Pacienţilor cu disfuncţie hepatică uşoară, 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 şi 5.2).

Clasificarea disfuncţiei hepatice:

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituţie

AST = aspartataminotransferază

*Insuficienţă renală:* Pacienţilor cu disfuncţie renală sau care efectuează şedinţe de dializă trebuie să li se administreze doza minimă recomandată de 400 mg pe zi ca doză iniţială. Cu toate acestea, se recomandă precauţie la aceşti pacienţi. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată. Dacă este tolerată, doza poate fi mărită în lipsa eficacităţii (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Vârstnici:* Farmacocinetica imatinibului nu a fost studiată în mod specific la vârstnici. La pacienţii adulţi nu au fost observate diferenţe semnificative ale farmacocineticii în funcţie de vârstă, în studiile clinice care au inclus peste 20% pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu este necesară o recomandare specifică a dozei la vârstnici.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

Hipotiroidism

Au fost raportate cazuri clinice de hipotiroidism la pacienţii cu tiroidectomie cărora li s-a administrat levotiroxină ca tratament de substituţie în timpul tratamentului cu Glivec (vezi pct. 4.5). La aceşti pacienţi trebuie monitorizate cu atenţie concentraţiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

Hepatotoxicitate

Metabolizarea Glivec este predominant hepatică şi numai 13% din excreţie se realizează pe cale renală. La pacienţii cu disfuncţie hepatică (uşoară, moderată sau severă), hemogramele periferice şi enzimele hepatice trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2, 4.8 şi 5.2). Trebuie notat că pacienţii cu GIST pot prezenta metastaze hepatice care pot duce la insuficienţă hepatică.

Au fost observate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficienţă hepatică şi necroză hepatică la imatinib. Atunci când imatinib este asociat cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost observată o creştere a reacţiilor hepatice grave. Funcţia hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinibul este asociat cu tratamente chimioterapice cunoscute că sunt asociate cu disfuncţie hepatică (vezi pct. 4.5 şi 4.8).

Retenţie hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC trataţi cu Glivec au fost raportate fenomene de retenţie hidrică severă (revărsat pleural, edem, edem pulmonar, ascită, edem superficial). De aceea, se recomandă ca pacienţii să fie cântăriţi periodic. O creştere neaşteptată şi rapidă în greutate trebuie investigată cu atenţie şi, dacă este necesar, trebuie luate măsurile de susţinere şi terapeutice adecvate. În studiile clinice s-a constatat o incidenţă crescută a acestor evenimente la vârstnici şi la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă prudenţă la pacienţii cu disfuncţie cardiacă.

Pacienţi cu boli cardiace

Pacienţii cu boli cardiace, factori de risc de insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă renală trebuie monitorizaţi cu atenţie şi orice pacient cu semne sau simptome de insuficienţă cardiacă sau renală trebuie evaluat şi tratat.

La pacienţii cu sindrom hipereozinofilic (SHE) cu infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, au fost asociate cu degranularea celulelor SHE cazuri izolate de şoc cardiogen/disfuncţie ventriculară stângă la iniţierea tratamentului cu imatinib. Această situaţie a fost raportată ca fiind reversibilă în cazul administrării de corticosteroizi cu acţiune sistemică, măsuri de susţinere circulatorii şi întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib. Deoarece au fost raportate mai puţin frecvent evenimente adverse cardiace în cazul tratamentului cu imatinib, trebuie avută în vedere o evaluare atentă a beneficiilor/riscurilor tratamentului cu imatinib la populaţia cu SHE/LEC înainte de iniţierea tratamentului.

Sindroamele mielodisplazice/neoplasmele mieloproliferative cu recombinări ale genei FCDP-R ar putea fi asociate cu valori crescute ale eozinofilelor. Prin urmare, înaintea administrării imatinib, trebuie avute în vedere evaluarea de către un specialist cardiolog, efectuarea unei ecocardiograme şi determinarea troponinei plasmatice la pacienţii cu SHE/LEC, precum şi la pacienţii cu SMD/NMP asociate cu valori mari ale eozinofilelor. Dacă valorile sunt anormale, la iniţierea tratamentului trebuie avută în vedere urmărirea împreună cu un specialist cardiolog şi utilizarea profilactică de corticosteroizi cu acţiune sistemică (1–2 mg/kg) timp de una până la două săptămâni concomitent cu imatinib.

Hemoragii gastro-intestinale

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

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

Sindromul lizei tumorale

Din cauza posibilei apariţii a sindromului lizei tumorale (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative şi tratamentul concentraţiilor plasmatice mari de acid uric anterior iniţierii tratamentului cu Glivec (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 Glivec, 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 Glivec 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 îmbracăminte 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 Glivec (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient care administrează Glivec, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie întrerupt definitiv și trebuie concepută o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13-antibody sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Glivec nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

Funcţia hepatică (transaminazele, bilirubina, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic la pacienţii trataţi cu Glivec.

La pacienţii cu afectare a funcţiei renale, expunerea plasmatică la imatinib pare să fie mai mare decât la pacienţii cu funcţie renală normală, probabil din cauza unor concentraţii plasmatice crescute de alfa-acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul, la aceşti pacienţi. Pacienţilor cu insuficienţă renală trebuie să li se administreze doza iniţială minimă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă. Doza poate fi redusă dacă nu este tolerată (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

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

Copii şi adolescenţi

Au fost raportate cazuri de întârziere a creşterii, apărută la copii şi pre-adolescenţi 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 creşterii la copiii şi adolescenţii trataţi sub tratament cu imatinib (vezi pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Substanţe active care pot **creşte** concentraţiile plasmatice de imatinib:

Substanţele 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 şi telitromicină) pot scădea metabolizarea şi creşte concentraţiile plasmatice de imatinib. La subiecţii sănătoşi s-a produs o creştere semnificativă a expunerii sistemice la imatinib (Cmax şi ASC medii ale imatinib au crescut cu 26%, respectiv cu 40%) atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudenţă atunci când Glivec se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

Substanţe active care pot **scădea** concentraţiile plasmatice de imatinib:

Substanţele care induc activitatea CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă sau *Hypericum perforatum*, cunoscută şi sub numele de sunătoare) poate reduce semnificativ expunerea la Glivec, crescând potenţial riscul eşecului tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de 600 mg de rifampicină urmate de o doză unică de 400 mg de Glivec a determinat o scădere a Cmax şi a ASC(0-∞) cu cel puţin 54% şi 74% faţă de valorile corespunzătoare fără tratament cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienţi cu glioame maligne trataţi cu Glivec în timpul administrării concomitente de medicamente antiepileptice inductoare enzimatice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină şi fenitoină. Valoarea ASC plasmatică pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparaţie cu pacienţii care nu utilizează MAEIE. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a rifampicinei sau a altor inductori puternici ai CYP3A4 şi a imatinibului.

**Substanţe active a căror concentraţie plasmatică poate fi modificată de Glivec**

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

Din cauza riscurilor crescute cunoscute de apariţie a sângerării asociate cu utilizarea imatinib (de exemplu, hemoragie), pacienţilor care necesită tratament anticoagulant trebuie să li se administreze heparină cu greutate moleculară mică sau standard în locul derivatelor cumarinice cum este warfarina.

*In vitro*, Glivec inhibă activitatea izoenzimei CYP2D6 a citocromului P450 la concentraţii plasmatice similare celor care influenţează 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, Cmax şi ASC ale metoprololului crescând cu aproximativ 23% (IÎ 90% [1,16‑1,30]). Ajustarea dozelor nu pare necesară atunci când imatinib se administrează concomitent cu substraturi CYP2D6, dar, cu toate acestea, este necesară prudenţă în cazul substraturilor CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum este metoprololul. La pacienţii trataţi cu metoprolol trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

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

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

La pacienţii cu tiroidectomie trataţi cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi redusă când Glivec este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă prudenţă. Cu toate acestea, mecanismul interacţiunii observate este în prezent necunoscut.

Există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea concomitentă de Glivec cu chimioterapice la pacienţii LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacţiunile medicamentoase dintre imatinib şi tratamentele chimioterapice nu sunt foarte bine descrise. Poate creşte incidenţa evenimentelor adverse la imatinib, cum sunt hepatotoxicitatea, mielosupresia şi altele, şi s-a raportat că utilizarea concomitentă cu L-asparaginaza poate fi asociată cu o hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). Astfel, utilizarea concomitentă cu Glivec necesită precauţii speciale.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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 Glivec.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informaţii limitate privind distribuţia imatinib în lapte. Studiile la două femei care alăptau au arătat că atât imatinib, cât şi metabolitul său activ se pot distribui în lapte. Raportul lapte/concentraţie plasmatică studiat la o singură pacientă a fost stabilit la 0,5 pentru imatinib şi 0,9 pentru metabolit, sugerând o mai mare distribuţie a metabolitului în lapte. Având în vedere concentraţia sumată a imatinib şi a metabolitului şi consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de aşteptat ca expunerea totală să fie mică (~10% dintr-o doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Glivec.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice, fertilitatea la şobolani masculi şi femele nu a fost afectată, deși au fost observate efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu au fost efectuate studii la pacienţii cărora li se administrează Glivec privind efectul acestuia asupra fertilităţii masculine şi gametogenezei. Pacienţii bărbaţi preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Glivec trebuie să discute cu medicul lor.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Pacienţii trebuie avertizaţi că pot prezenta reacţii adverse în timpul tratamentului cu imatinib, cum sunt ameţeli, tulburări de vedere sau somnolenţă. De aceea, se recomandă prudenţă în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

**4.8 Reacţii adverse**

Pacienţii în stadii avansate ale afecţiunilor maligne pot avea numeroase manifestări confundabile din punct de vedere medical, care pot face dificilă evaluarea cauzei reacţiilor adverse, din cauza varietăţii simptomelor corelate cu boala de bază, progresia acesteia şi administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

În studiile clinice la pacienţii cu LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse a fost observată la 2,4% dintre pacienţii diagnosticaţi recent, la 4% dintre pacienţii în fază cronică tardivă după eşecul tratamentului cu interferon, la 4% dintre pacienţii în fază accelerată după eşecul tratamentului cu interferon şi la 5% dintre pacienţii în criză blastică după eşecul tratamentului cu interferon. În studiile clinice la pacienţii cu GIST, tratamentul cu Glivec a fost întrerupt din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament, la 4% dintre pacienţi.

Reacţiile adverse au fost similare pentru toate indicaţiile, cu două excepţii. La pacienţii cu LGC s-a observat un procent mai mare al mielosupresiei faţă de pacienţii cu GIST, fapt ce este determinat probabil de boala de bază. În cadrul studiului la pacienţi cu GIST inoperabile şi/sau metastatice, 7 pacienţi (5%) au avut sângerări de gradul 3/4 după clasificarea CTC, sângerări gastrointestinale (3 pacienţi), sângerări intratumorale (3 pacienţi) sau ambele (1 pacient). Este posibil ca localizarea tumorilor gastrointestinale să fi fost cauza sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale şi tumorale pot fi grave şi uneori letale. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate (≥ 10%) în ambele situaţii au fost greaţă uşoară, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, mialgie, crampe musculare şi erupţii cutanate tranzitorii. Edemele superficiale au fost frecvent observate în toate studiile şi au fost descrise în principal ca edeme periorbitare sau edeme ale membrelor inferioare. Cu toate acestea, aceste edeme au fost rareori severe şi pot fi tratate cu diuretice, alte măsuri de susţinere sau prin reducerea dozei de Glivec.

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu doze mari de chimioterapice la pacienţii LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, sub forma creşterii valorilor serice ale transaminazelor şi hiperbilirubinemie. Avându-se în vedere baza limitată de date privind siguranţa, reacţiile adverse raportate până în prezent la copii şi adolescenţi sunt conforme cu profilul de siguranţă cunoscut la pacienţii adulţi cu LLA Ph+. Baza de date provenind de la copiii şi adolescenţii cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuşi nu au fost identificate noi aspecte privind siguranţa.

Diferitele reacţii adverse cum sunt pleurezia, ascitele, edemul pulmonar şi creşterea rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub numele comun de „retenţie hidrică”. Aceste reacţii adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu Glivec şi prin administrarea de diuretice şi alte măsuri terapeutice de susţinere adecvate. Cu toate acestea, unele dintre aceste reacţii adverse pot fi grave sau pot pune în pericol viaţa pacientului, iar câţiva pacienţi în criză blastică au decedat cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficienţă cardiacă congestivă şi insuficienţă renală. Studiile clinice la copii şi adolescenţi nu au indicat rezultate speciale privind siguranţa.

**Reacţii adverse**

Reacţiile adverse raportate mai frecvent decât ca un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenţei, începând cu cele mai frecvente.

Reacţiile adverse şi frecvenţele acestora sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1 Rezumat sub formă de tabel al reacţiilor adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Herpes zoster, herpes simplex, rinofaringită, pneumonie1, sinuzită, celulită, infecţie a căilor respiratorii superioare, gripă, infecţie a tractului urinar, gastroenterită, sepsis |
| *Rare:* | Micoză |
| *Cu frecvență necunoscută:* | Reactivare a hepatitei B\* |
| **Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)** | |
| *Rare:* | Sindrom de liză tumorală |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii\* |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Şoc anafilactic\* |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| *Foarte frecvente:* | Neutropenie, trombocitopenie, anemie |
| *Frecvente:* | Pancitopenie, neutropenie febrilă |
| *Mai puţin frecvente:* | Trombocitemie, limfopenie, deprimare a măduvei osoase, eozinofilie, limfadenopatie |
| *Rare:* | Anemie hemolitică, microangiopatie tombotică |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | |
| *Frecvente:* | Anorexie |
| *Mai puţin frecvente:* | Hipokaliemie, creştere a apetitului alimentar, hipofosfatemie, scădere a apetitului alimentar, deshidratare, gută, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperglicemie, hiponatriemie |
| *Rare:* | Hiperkaliemie, hipomagneziemie |
| **Tulburări psihice** | |
| *Frecvente:* | Insomnie |
| *Mai puţin frecvente:* | Depresie, scădere a libidoului, anxietate |
| *Rare:* | Stare de confuzie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| *Foarte frecvente:* | Cefalee2 |
| *Frecvente:* | Ameţeală, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie |
| *Mai puţin frecvente:* | Migrenă, somnolenţă, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindrom Wittmaack-Ekbom, tremor, hemoragie cerebrală |
| *Rare:* | Creştere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Edem cerebral\* |
| **Tulburări oculare** | |
| *Frecvente:* | Edem palpebral, creştere a secreţiei lacrimale, hemoragie conjunctivală, conjunctivită, xeroftalmie, vedere înceţoşată |
| *Mai puţin frecvente:* | Iritaţie oculară, dureri oculare, edem orbital, hemoragie sclerală, hemoragie retiniană, blefarită, edem macular |
| *Rare:* | Cataractă, glaucom, edem papilar |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Hemoragie vitreeană\* |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Vertij, tinitus, surditate |
| **Tulburări cardiace** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Palpitaţii, tahicardie, insuficienţă cardiacă congestivă3, edem pulmonar |
| *Rare:* | Tulburări de ritm, fibrilaţie atrială, stop cardiac, infarct miocardic, angină pectorală, revărsat pericardic |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Pericardită\*, tamponadă cardiacă\* |
| **Tulburări vasculare4** | |
| *Frecvente:* | Eritem facial, hemoragie |
| *Mai puţin frecvente:* | Hipertensiune arterială, hematom, hematom subdural, extremităţi reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Tromboză/embolism\* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| *Frecvente:* | Dispnee, epistaxis, tuse |
| *Mai puţin frecvente:* | Revărsat pleural5, dureri faringolaringiene, faringită |
| *Rare:* | Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Insuficienţă respiratorie acută11\*, boală pulmonară interstiţială\* |
| **Tulburări gastrointestinale** | |
| *Foarte frecvente:* | Greaţă, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale6 |
| *Frecvente:* | Flatulenţă, distensie abdominală, reflux gastroesofagian, constipaţie, xerostomie, gastrită |
| *Mai puţin frecvente:* | Stomatită, ulceraţie bucală, hemoragie gastrointestinală7, eructaţie, melenă, esofagită, ascită, ulcer gastric, hematemeză, cheilită, disfagie, pancreatită |
| *Rare:* | Colită, ileus, boală inflamatoare intestinală |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Ileus/obstrucţie intestinală\*, perforaţie gastrointestinală\*, diverticulită\*, ectazie vasculară gastrică antrală (GAVE)\* |
| **Tulburări hepatobiliare** | |
| *Frecvente:* | Creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice |
| *Mai puţin frecvente:* | Hiperbilirubinemie, hepatită, icter |
| *Rare:* | Insuficienţă hepatică8, necroză hepatică |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| *Foarte frecvente:* | Edem periorbital, dermatită/eczemă/erupţie cutanată tranzitorie |
| *Frecvente:* | Prurit, edem facial, xerodermie, eritem, alopecie, transpiraţie nocturnă, reacţie de fotosensibilitate |
| *Mai puţin frecvente:* | Erupţie cutanată pustuloasă, contuzie, hipersudoraţie, urticarie, echimoză, tendinţă crescută de a dezvolta hematoame, hipotricoză, hipopigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, onicoclazie, foliculită, peteşii, psoriazis, purpură, hiperpigmentare cutanată, erupţii buloase |
| *Rare:* | Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindromul Sweet), modificări ale culorii unghiilor, angioedem, erupţie cutanată veziculară, eritem polimorf, vascularită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP) |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Sindrom eritrodizestezic palmoplantar\*, keratoză lichenoidă\*, lichen plan\*, necroliză epidermică toxică\*, erupţii cutanate tranzitorii cauzate de medicament, însoţite de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS)\*, pseudoporfirie\* |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| *Foarte frecvente:* | Spasme şi crampe musculare, dureri musculo-scheletice inclusiv mialgie9, artralgie, dureri osoase10 |
| *Frecvente:* | Tumefiere a articulaţiilor |
| *Mai puţin frecvente:* | Rigiditate articulară şi musculară |
| *Rare:* | Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Necroză avasculară/necroză la nivelul şoldului\*, întârziere a creşterii la copii\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Dureri renale, hematurie, insuficienţă renală acută, creştere a frecvenţei micţiunilor |
| *Cu frecvenţă necunoscută:* | Insuficienţă renală cronică |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului** | |
| *Mai puţin frecvente:* | Ginecomastie, disfuncţie erectilă, menoragie, dereglări ale ciclului menstrual, disfuncţie sexuală, dureri la nivelul mamelonului, mărire a sânilor, edem scrotal |
| *Rare:* | Corp galben hemoragic/chist ovarian hemoragic |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| *Foarte frecvente:* | Retenţie de lichide şi edeme, fatigabilitate |
| *Frecvente:* | Slăbiciune, febră cu valori mari, anasarcă, frisoane, rigiditate musculară |
| *Mai puţin frecvente:* | Dureri toracice, stare generală de rău |
| **Investigaţii diagnostice** | |
| *Foarte frecvente:* | Creştere ponderală |
| *Frecvente*: | Scădere ponderală |
| *Mai puţin frecvente*: | Creştere a creatininemiei, creştere a concentraţiei plasmatice a creatin-fosfokinazei, creştere a concentraţiei plasmatice a lactat-dehidrogenazei, creştere a concentraţiei plasmatice a fosfatazei alcaline |
| *Rare:* | Creştere a amilazemiei |

\* Aceste tipuri de infecţii au fost raportate, în principal, din experienţa de după punerea pe piaţă a Glivec. Aceasta include raportări spontane şi reacţii adverse grave raportate în studiile clinice aflate în derulare, programele extinse de acces, studiile clinice de farmacologie şi studiile exploratorii privind indicaţii neautorizate. Deoarece aceste reacţii adverse provin din raportări de la o populaţie de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvenţa acestora sau să se stabilească o relaţie cauzală cu expunerea la imatinib.

1 Pneumonia a fost raportată cel mai frecvent la pacienţii cu LGC transformată şi la pacienţii cu GIST.

2 Cefaleea a fost cea mai frecventă la pacienţii cu GIST.

3 Raportat la pacient-an, evenimentele cardiace incluzând insuficienţa cardiacă congestivă au fost observate mai frecvent la pacienţi cu LGC transformată comparativ cu pacienţii cu LGC în fază cronică.

4 Eritemul facial a fost raportat cel mai frecvent la pacienţii cu GIST, iar hemoragiile (hematom, hemoragie) au fost raportate cel mai frecvent la pacienţii cu GIST şi cu LGC transformată (LGC-AP şi LGC-BC).

5 Revărsatul pleural a fost raportat mai frecvent la pacienţii cu GIST şi la pacienţii cu LGC transformată (LGC-AP şi LGC-BC) comparativ cu pacienţii cu LGC în fază cronică.

6+7 Durerile abdominale şi hemoragiile gastrointestinale au fost observate mai frecvent la pacienţii cu GIST.

8 Au fost semnalate unele cazuri letale de insuficienţă hepatică şi 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 şi reacţiile asociate acestora au fost observate mai frecvent la pacienţii cu LGC decât la pacienţii cu GIST.

11 Au fost raportate cazuri letale la pacienţii cu boală avansată, infecţii severe, neutropenie severă şi alte boli grave concomitente.

#### Valori anormale ale analizelor de laborator

*Parametrii hematologici*

Citopeniile în LGC, în special neutropenia şi trombocitopenia, au apărut constant în toate studiile, cu o frecvenţă mai mare la doze mari ≥ 750 mg (studiu de fază I). Cu toate acestea, apariţia citopeniilor a fost dependentă în mod evident de stadiul bolii, frecvenţa neutropeniilor (NAN < 1,0 x 109/l) şi trombocitopeniilor (număr de trombocite < 50 x 109/l) de grad 3 şi 4 fiind de 4 şi de 6 ori mai mare în criza blastică şi faza accelerată (59‑64% şi 44‑63% pentru neutropenie, respectiv trombocitopenie), comparativ cu pacienţii diagnosticaţi recent în faza cronică a LGC (16,7% neutropenie şi 8,9% trombocitopenie). În faza cronică a LGC recent diagnosticată, gradul 4 de neutropenie (NAN < 0,5 x 109/l) şi trombocitopenie (număr de plachete < 10 x 109/l) a fost observat la 3,6%, respectiv < 1% dintre pacienţi. Durata mediană a episoadelor de neutropenie şi trombocitopenie s-a situat, de regulă, între 2 şi 3 săptămâni, respectiv între 3 şi 4 săptămâni. De obicei, aceste evenimente pot fi controlate fie prin scăderea dozei, fie prin întreruperea tratamentului cu Glivec, dar în rare cazuri pot determina întreruperea permanentă a acestuia. La pacienţii copii şi adolescenţi cu LGC cele mai frecvente efecte toxice observate au fost citopenii de gradul 3 sau 4, implicând neutropenie, trombocitopenie şi anemie. Acestea apar, în general, în primele câteva luni ale tratamentului.

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

*Parametrii biochimici*

Creşterea marcată a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienţii cu LGC şi a fost controlată, de obicei, prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu LGC. În cadrul grupului de pacienţi cu GIST (studiul B2222) au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alaninaminotransferază) la 6,8% dintre pacienţi iar la 4,8% dintre aceştia au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartataminotransferază). Creşterea bilirubinemiei a fost raportată la mai puţin de 3% dintre pacienţi.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reactivarea hepatitei B*

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

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

*Adulţi*

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

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

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

8‑10 g (doză unică): Au fost raportate vărsături şi dureri gastrointestinale.

*Copii şi adolescenţi*

Un pacient de sex masculin cu vârsta de 3 ani expus la o doză unică de 400 mg a prezentat vărsături, diaree şi 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 şi diaree.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat şi trebuie să i se administreze tratament de susţinere adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

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

Efecte farmacodinamice

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

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

De asemenea, imatinibul inhibă receptorii tirozin kinazelor provenite din factorul de creştere plachetar (FCDP), FCDP-R şi din factorul celulelor stem (FCS), c-Kit, şi inhibă evenimentele celulare mediate de FCDP şi FCS. *In vitro*, imatinib inhibă proliferarea şi induce apoptoza în celulele tumorale stromale gastrointestinale (GIST), care exprimă o mutaţie activatoare a *kit*-ului. Activarea constitutivă a receptorilor FCDP sau a Abl protein-tirozin kinazelor ca o consecinţă a fuzionării cu diverse proteine asociate sau producerea constitutivă a FCDP au fost implicate în patogeneza SMD/NMP, SHE/LEC şi PDFS. Imatinib inhibă semnalizarea şi proliferarea celulară indusă de activitatea neregulată a FCDP-R şi Abl kinazei.

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea Glivec are la bază frecvenţele totale de răspuns hematologic şi citogenetic şi supravieţuirea fără progresia bolii. Cu excepţia LGC în fază cronică recent diagnosticate, nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor determinate de boală sau creşterea perioadei de supravieţuire.

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

În toate studiile clinice, 38‑40% dintre pacienţi au avut vârstă ≥ 60 ani şi 10‑12% au avut vârsta ≥ 70 ani.

*Faza cronică, pacienţi diagnosticaţi recent:* Acest studiu de fază III, realizat la pacienţi adulţi, a comparat tratamentul cu Glivec în monoterapie cu asocierea de interferon-alfa (IFN) şi citarabină (C-Ara). Pacienţilor care nu au răspuns la tratament (absenţa răspunsului hematologic complet (RHC) la 6 luni, creşterea NL, absenţa unui răspuns citogenetic major (RCM) la 24 luni), cei care au prezentat pierderea răspunsului (pierderea RHC sau RCM) sau intoleranţă severă la tratament li s-a permis să treacă la braţul de tratament alternativ. În braţul tratat cu Glivec, pacienţilor li s-au administrat 400 mg zilnic. În braţul tratat cu IFN, pacienţilor li s-a administrat o doză ţintă de IFN de 5 MUI/m2 şi zi subcutanat în asociere cu C-Ara administrată subcutanat în doză de 20 mg/m2 şi zi timp de 10 zile pe lună.

Au fost randomizaţi un total de 1106 pacienţi, 553 în fiecare braţ. Caracteristicile iniţiale au fost bine echilibrate între cele două braţe ale studiului. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval 18‑70 ani), cu 21,9% din pacienţi cu vârsta ≥ 60 ani. Au fost înrolaţi 59% bărbaţi şi 41% femei; 89,9% caucazieni şi 4,7% pacienţi de culoare. După şapte ani de la recrutarea ultimului pacient, durata mediană a tratamentului de primă linie a fost de 82 şi 8 luni în braţul tratat cu Glivec, respectiv în braţul tratat cu IFN. Durata mediană a tratamentului secundar cu Glivec a fost de 64 luni. În total, la pacienţii cărora li s-a administrat Glivec ca tratament de primă linie, doza medie zilnică administrată a fost de 406 ± 76 mg. Criteriul principal final de eficacitate al studiului este supravieţuirea fără progresia bolii. Progresia a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: progresia la faza accelerată sau criză blastică, deces, pierderea RHC sau RCM sau, la pacienţii care nu au obţinut un RHC, o creştere a NL în ciuda controlului terapeutic adecvat. Răspunsul citogenetic major, răspunsul hematologic, răspunsul molecular (evaluarea bolii reziduale minime), intervalul de timp până la faza accelerată sau criza blastică şi supravieţuirea sunt principalele criterii finale secundare. Datele de răspuns sunt prezentate în tabelul 2.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Glivec** | **IFN+C-Ara** |
| **(Cele mai bune rate de răspuns)** | n=553 | n=553 |
| **Răspuns hematologic** |  |  |
| Rata RHC n (%) | 534 (96,6%)\* | 313 (56,6%)\* |
| [IÎ 95%] | [94,7%, 97,9%] | [52,4%, 60,8%] |
|  |  |  |
| **Răspuns citogenetic** |  |  |
| Răspuns major n (%) | 490 (88,6%)\* | 129 (23,3%)\* |
| [IÎ 95%] | [85,7%, 91,1%] | [19,9%, 27,1%] |
| RC complet n (%) | 456 (82,5%)\* | 64 (11,6%)\* |
| RC parţial n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
|  |  |  |
| **Răspuns molecular**\*\* |  |  |
| Răspuns major după 12 luni (%) | 153/305=50,2% | 8/83=9,6% |
| Răspuns major după 24 luni (%) | 73/104=70,2% | 3/12=25% |
| Răspuns major după 84 luni (%) | 102/116=87,9% | 3/4=75% |
| \* p<0,001, testul exact Fischer  \*\* procentele răspunsurilor moleculare se bazează pe probele disponibile  **Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  Număr de leucocite < 10 x 109/l, număr de plachete < 450 x 109/l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaşti şi promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară.  **Criterii de răspuns citogenetic:** complet (0% Ph+ metafaze), parţial (1–35%), minor (36–65%) sau minim (66–95%). Un răspuns major (0–35%) combină atât răspunsul complet, cât şi răspunsul parţial.  **Criterii de răspuns molecular major**: în sângele periferic, reducerea a ≥ logaritm 3 în numărul transcripţiilor Bcr-Abl (măsurate prin determinarea PCR cantitativă în timp real a revers-transcriptazei) peste o valoare iniţială standardizată. | | |

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

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

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

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

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

În acest studiu a fost permisă creşterea dozelor de la 400 mg pe zi la 600 mg pe zi şi apoi de la 600 mg pe zi la 800 mg pe zi. După 42 luni de urmărire, 11 pacienţi au prezentat o pierdere confirmată (în interval de 4 săptămâni) a răspunsului lor citogenetic. Din aceşti 11 pacienţi, la 4 pacienţi s-a crescut doza până la 800 mg pe zi, dintre care 2 au reobţinut un răspuns citogenetic (1 parţial şi 1 complet, cel din urmă obţinând, de asemenea, şi un răspuns molecular), în timp ce din cei 7 pacienţi cărora nu li s-a crescut doza, numai unul a reobţinut un răspuns citogenetic complet. Procentul unor reacţii adverse a fost mai mare la cei 40 pacienţi cărora doza le-a fost crescută la 800 mg pe zi, comparativ cu populaţia de pacienţi dinaintea creşterii dozei (n=551). Cele mai frecvente reacţii adverse au inclus hemoragii gastrointestinale, conjunctivită şi creşterea transaminazelor sau bilirubinei. Alte reacţii adverse au fost raportate cu frecvenţă mai mică sau cu aceeaşi frecvenţă.

*Faza cronică, eşec la interferon:* 532 pacienţi adulţi au fost trataţi cu o doză iniţială de 400 mg. Pacienţii au fost distribuiţi în trei categorii principale: eşec hematologic (29%), eşec citogenetic (35%) sau intoleranţă la interferon (36%). Pacienţilor li s-a administrat anterior un tratament cu IFN în doze ≥ 25 x 106 UI pe săptămână, într-un interval median de 14 luni şi au fost toţi în faza cronică tardivă, cu un timp median de la diagnosticare de 32 luni. Variabila principală a eficacităţii studiului a fost procentul de răspuns citogenetic major (răspuns complet plus parţial, 0 până la 35% Ph+ metafaze în măduva osoasă).

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

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

Variabila principală a eficacităţii a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidenţă de leucemie (adică dispariţia blaştilor din măduva hematopoietică şi din sânge, dar fără revenirea deplină la normal la nivelul sângelui periferic, ca în cazul răspunsurilor complete), sau de revenire la faza cronică a LGC. Un răspuns hematologic confirmat a fost obţinut la 71,5% dintre pacienţi (tabelul 4). Este, de asemenea, important că 27,7% dintre pacienţi au obţinut un răspuns citogenetic major, care a fost complet la 20,4% (confirmat 16%) dintre pacienţi. La pacienţii trataţi cu 600 mg, durata mediană, actuală, estimată, a supravieţuirii fără progresia bolii şi a supravieţuirii totale a fost de 22,9, respectiv de 42,5 luni.

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

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de răspuns hematologic, raportat fie ca răspuns hematologic complet, fără evidenţă de leucemie, fie ca revenire la faza cronică a LGC, utilizând aceleaşi criterii ca pentru studiul în fază accelerată. În acest studiu, 31% dintre pacienţi au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienţii netrataţi anterior şi 22% la pacienţii trataţi anterior). Procentul de răspuns a fost, de asemenea, mai mare la pacienţii trataţi cu 600 mg (33%) comparativ cu pacienţii trataţi cu 400 mg (16%, p=0,0220). Durata mediană, actuală, estimată, a supravieţuirii pentru pacienţii netrataţi şi trataţi anterior a fost de 7,7, respectiv de 4,7 luni.

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

**Tabelul 3 Răspunsul la pacienţii adulţi cu LGC, din studii**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Studiul 0110  date după 37 luni  Faza cronică, eşec la IFN  (n=532) | Studiul 0109  date după 40,5 luni  Faza accelerată  (n=235) | Studiul 0102  date după 38 luni  Criza blastică granulocitară  (n=260) |
|  | % de pacienţi (IÎ95%) | | |
| Răspuns hematologic1 | 95% (92,3‑96,3) | 71% (65,3‑77,2) | 31% (25,2‑36,8) |
| Răspuns hematologic complet (RHC) | 95% | 42% | 8% |
| Absenţa semnelor de leucemie (ASL) | Nu este cazul | 12% | 5% |
| Revenire la faza cronică (RFC) | Nu este cazul | 17% | 18% |
| Răspuns citogenetic major2 | 65% (61,2‑69,5) | 28% (22,0‑33,9) | 15% (11,2‑20,4) |
| Complet | 53% | 20% | 7% |
| (Confirmat3) [IÎ 95%] | (43%) [38,6‑47,2] | (16%) [11,3‑21,0] | (2%) [0,6‑4,4] |
| Parţial | 12% | 7% | 8% |
| **1Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  RHC: Studiul 0110 [număr de leucocite < 10 x 109/l, număr de plachete < 450 x 109/l, număr de mielocite+metamielocite < 5% în sânge, fără blaşti şi promielocite în sânge, bazofile < 20%, fără afectare extramedulară] şi în studiile 0102 şi 0109 [NAN ≥ 1,5 x 109/l, număr de plachete ≥ 100 x 109/l, fără blaşti în sânge, blaşti în MH < 5% şi fără boli extramedulare]  ASL Aceleaşi criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 109/l şi număr de plachete ≥ 20 x 109/l (numai pentru studiile 0102 şi 0109)  RFC < 15% blaşti în MH şi SP, < 30% blaşti+promielocite în MH şi SP, < 20% bazofile în SP, fără altă boală extramedulară decât la nivelul splinei şi ficatului (numai pentru studiile 0102 şi 0109).  MH = măduvă hematopoietică, SP = sânge periferic  **2Criterii de răspuns citogenetic**  Un răspuns major asociază atât răspunsurile complete, cât şi cele parţiale: complet (0% Ph+ metafaze), parţial (1‑35%)  3 Răspuns citogenetic complet confirmat de o a doua evaluare citogenetică a măduvei hematopoietice, efectuată la cel puţin o lună după studiul iniţial al măduvei osoase. | | | |

*Copii şi adolescenţi*: Un total de 26 pacienţi copii şi adolescenţi 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 înrolaţi într-un studiu de fază I cu creşterea dozelor. Aceasta a fost o populaţie de pacienţi intens tratată anterior, 46% având efectuat anterior transplant de măduvă osoasă iar 73% efectuând chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienţii au fost trataţi cu Glivec în doze de 260 mg/m2 şi zi (n=5), 340 mg/m2 şi zi (n=9), 440 mg/m2 şi zi (n=7) şi 570 mg/m2 şi zi (n=5). Din 9 pacienţi cu LGC în fază cronică şi date citogenetice disponibile, 4 (44%) şi 3 (33%) au obţinut un răspuns citogenetic complet, respectiv un răspuns citogenetic parţial, pentru un procent al RCM de 77%.

Un total de 51 pacienţi copii şi adolescenţi cu LGC în fază cronică nou diagnosticată sau netratată au fost înrolaţi într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienţii au fost trataţi cu Glivec 340 mg/m2 şi zi, fără întreruperi în absenţa toxicităţii limitante de doză. Tratamentul cu Glivec induce un răspuns rapid la pacienţii copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu LGC, cu RHC 78% după 8 săptămâni de tratament. Rata mare a RHC este însoţită de apariţia unui răspuns citogenetic complet (RCC) de 65%, care este comparabil cu rezultatele observate la adulţi. Suplimentar, a fost observat răspuns citogenetic parţial (RCP) la 16% pentru RCM 81%. La majoritatea pacienţilor care au realizat RCC, RCC a apărut între lunile 3 şi 10, cu un timp median de răspuns pe baza estimării Kaplan-Meier de 5,6 luni.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Glivec la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în leucemia granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (bcr-abl) pozitiv (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Studii clinice în LLA Ph+

*LLA Ph+ nou diagnosticată*: Într-un studiu controlat (ADE10) care a comparat administrarea de imatinib, cu inducţia chimioterapică la 55 pacienţi nou diagnosticaţi 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 pacienţii care nu au răspuns sau au răspuns puţin la chimioterapie, 9 pacienţi (81,8%) din 11 au obţinut un răspuns hematologic complet. Acest efect clinic a fost asociat cu o reducere mai mare a transcripţiilor bcr-abl la pacienţii trataţi cu imatinib, comparativ cu braţul cu chimioterapie, după 2 săptămâni de tratament (p=0,02). Tuturor pacienţilor li s-a administrat imatinib şi chimioterapie de consolidare (vezi tabelul 4) după inducţie şi valorile transcripţiilor bcr-abl au fost identice în cele două braţe la 8 săptămâni. După cum era de aşteptat pe baza protocolului studiului, nu s-a observat nicio diferenţă în ceea ce priveşte durata remisiunii, supravieţuirea fără boală sau supravieţuirea totală, deşi pacienţii cu răspuns molecular complet şi care au rămas cu boală reziduală minimă au avut un rezultat mai bun, atât pentru durata remisiunii (p=0,01), cât şi pentru supravieţuirea fără boală (p=0,02).

Rezultatele observate în cadrul unei populaţii de 211 pacienţi nou diagnosticaţi cu LLA Ph+ din patru studii clinice necontrolate (AAU02, ADE04, AJP01 şi AUS01) sunt în concordanţă cu rezultatele descrise anterior. Admistrarea de imatinib în asociere cu chimioterapie de inducţie (vezi tabelul 4) a dus la o rată de răspuns hematologic complet de 93% (147 din 158 pacienţi evaluabili) şi o rată de răspuns citogenetic major de 90% (19 din 21 pacienţi evaluabili). Rata de răspuns molecular complet a fost de 48% (49 din 102 pacienţi evaluabili). Supravieţuirea fără boală (SFB) şi supravieţuirea totală (ST) a depăşit constant 1 an şi au fost superioare, în două studii (AJP01 şi AUS01), verificării istorice (SFB p<0,001; ST p<0,0001).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiul ADE10** |  | | | |
| Prefază | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  CF 200 mg/m2 i.v., zilele 3, 4, 5;  MTX 12 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| Inducţia remisiei | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 6‑7, 13‑16;  VCR 1 mg i.v., zilele 7, 14;  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 ore), zilele 7, 8, 14, 15;  CF 500 mg/m2 i.v.(1 oră) ziua 1;  C-Ara 60 mg/m2 i.v., zilele 22‑25, 29‑32 | | | |
| Tratament de consolidare I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 ore), zilele 1, 15;  6-MP 25 mg/m2 oral, zilele 1‑20 | | | |
| Tratament de consolidare II, IV | C-Ara 75 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑5;  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑5 | | | |
| **Studiul AAU02** |  |  |  |  |
| Tratament de inducţie (LLA Ph+ *de novo*) | Daunorubicină 30 mg/m2 i.v., zilele 1‑3, 15‑16;  VCR doza totală 2 mg i.v., zilele 1, 8, 15, 22;  CF 750 mg/m2 i.v., zilele 1, 8;  Prednison 60 mg/m2 oral, zilele 1‑7, 15‑21;  IDA 9 mg/m2 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+ *de novo*) | C-Ara 1000 mg/m2/12 ore i.v.(3 ore), zilele 1‑4;  Mitoxantronă 10 mg/m2 i.v. zilele 3‑5;  MTX 15 mg intratecal, ziua 1;  Metilprednisolon 40 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| **Studiul ADE04** | |  |  |  |
| Prefază | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  CF 200 mg/m2 i.v., zilele 3‑5;  MTX 15 mg intratecal, ziua 1 | | | |
| Tratament de inducţie I | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  VCR 2 mg i.v., zilele 6, 13, 20;  Daunorubicină 45 mg/m2 i.v., zilele 6‑7, 13‑14 | | | |
| Tratament de inducţie II | CF 1 g/m2 i.v. (1 oră), zilele 26, 46;  C-Ara 75 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 28‑31, 35‑38, 42‑45;  6-MP 60 mg/m2 oral, zilele 26‑46 | | | |
| Tratament de consolidare | DEX 10 mg/m2 oral, zilele 1‑5;  Vindesină 3 mg/m2 i.v., ziua 1;  MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1;  Etopozidă 250 mg/m2 i.v. (1 oră) zilele 4‑5;  C-Ara 2x 2 g/m2 i.v. (3 ore, q 12 ore), ziua 5 | | | |
| **Studiul AJP01** |  |  |  |  |
| Tratament de inducţie | CF 1,2 g/m2 i.v. (3 ore), ziua 1;  Daunorubicină 60 mg/m2 i.v. (1 oră), zilele 1‑3;  Vincristină 1,3 mg/m2 i.v., zilele 1, 8, 15, 21;  Prednisolon 60 mg/m2 şi zi oral | | | |
| Tratament de consolidare | Conduită de alternare a chimioterapiei: doze mari de chimioterapice cu MTX 1 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1, şi C-Ara 2 g/m2 i.v. (q 12 ore), zilele 2‑3, timp de 4 cicluri | | | |
| Întreţinere | VCR 1,3 g/m2 i.v., ziua 1;  Prednisolon 60 mg/m2 oral, zilele 1‑5 | | | |
| **Studiul AUS01** | |  |  |  |
| Tratament de inducţie-consolidare | Tratament hiper-CVAD: CF 300 mg/m2 i.v. (3 ore, q 12 ore), zilele 1‑3;  Vincristină 2 mg i.v., zilele 4, 11;  Doxorubicină 50 mg/m2 i.v. (24 ore), ziua 4;  DEX 40 mg pe zi în zilele 1‑4 şi 11‑14, alternând cu MTX 1 g/m2 i.v. (24 ore), ziua 1, C-Ara 1 g/m2 i.v. (2 ore, q 12 ore), zilele 2‑3 (în total 8 cure) | | | |
| Întreţinere | 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 | | | | |

*Pacienţi copii şi adolescenţi*: în studiul I2301, un total de 93 pacienţi copii, adolescenţi şi tineri adulţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 22 ani), cu LAA Ph+, au fost incluşi într-un studiu deschis, multicentric, secvenţial, de tip cohortă, nerandomizat, de fază III, şi li s-a administrat tratament cu Glivec (340 mg/m2 şi zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducţie. Glivec a fost administrat intermitent în cohortele 1‑5, cu o durată a tratamentului mărită şi cu începerea mai devreme a administrării Glivec 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 Glivec în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la Glivec în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la pacienţii din cohorta 5 (n=50) a îmbunătăţit rata de supravieţuire fără evenimente la 4 ani (SFE), comparativ cu grupurile de control (n=120), cărora li s-a administrat chimioterapie standard fără Glivec (69,6% faţă de 31,6%). Rata estimată de supravieţuire totală (ST) la 4 ani la pacienţii din cohorta 5 a fost de 83,6%, comparativ cu 44,8% în grupurile de control. La 20 din 50 (40%) de pacienţi din cohorta 5 s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Bloc consolidare 1  (3 săptămâni) | VP-16 (100 mg/m2/zi, IV): zilele 1‑5  Ifosfamidă (1,8 g/m2/zi, IV): zilele 1‑5  MESNA (360 mg/m2/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 funcţie de vârstă): NUMAI ziua 1  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 8, 15 |
| Bloc consolidare 2  (3 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): ziua 1  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV sau PO q6h x 6 doze)iii: Zilele 2 şi 3  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): ziua 1  ARA-C (3 g/m2/doză q 12 h x 4, IV): zilele 2 şi 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): zilele 4-13 sau până când ANC > 1500 după valoarea cea mai redusă |
| Bloc reinducţie 1  (3 săptămâni) | VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 8 şi 15  DAUN (45 mg/m2/zi bolus, IV): zilele 1 şi 2  CPM (250 mg/m2/doză q12h x 4 doze, IV): zilele 3 şi 4  PEG-ASP (2500 IUnităţi/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 funcţie de vârstă): zilele 1 şi 15  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑7 şi 15‑21 |
| Bloc intensificare 1  (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 şi 15  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV sau PO q6h x 6 doses)iii: Zilele 2, 3, 16 şi 17  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 1 şi 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 IUnităţi/m2, IM): ziua 44 |
| Bloc reinducţie 2  (3 săptămâni) | VCR (1.5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 8 şi 15  DAUN (45 mg/m2/zi bolus, IV): zilele 1 şi 2  CPM (250 mg/m2/doză q12h x 4 dozele, iv): zilele 3 şi 4  PEG-ASP (2500 IUnităţi/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 funcţie de vârstă): zilele 1 şi 15  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑7 şi 15‑21 |
| Bloc intensificare 2  (9 săptămâni) | Metotrexat (5 g/m2 în decurs de 24 ore, IV): zilele 1 şi 15  Leucovorin (75 mg/m2 la ora 36, IV; 15 mg/m2 IV au PO q6h x 6 doses)iii: zilele 2, 3, 16 şi 17  Tratament triplu IT (în funcţie de vârstă): zilele 1 şi 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 IUnităţi/m2, IM): ziua 44 |
| Întreţinere  (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 şi 3  Tratament triplu IT (în funcţie 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 |
| Întreţinere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclul 5 | Iradiere craniană (numai Bloc 5)  12 Gy în 8 fracţii pentru toţi pacienţii care sunt CNS1 şi CNS2 la diagnosticare  18 Gy în 10 fracţii pentru pacienţii care sunt CNS3 la diagnosticare  VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/zi, PO): zilele 11‑56 (Reţinere 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/m2/săptămână, PO): zilele  8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Întreţinere  (cicluri de 8 săptămâni)  Ciclurile 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2/zi, IV): zilele 1, 29  DEX (6 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/zi, PO): zilele 1‑56  Metotrexat (20 mg/m2/săptămână, PO): zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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 pacienţi (1 până la < 18 ani) trataţi cu imatinib în asociere cu chimioterapie. Datele de siguranţă rezultate din acest studiu par să fie conforme cu profilul de siguranţă al imatinib la pacienţii cu LLA Ph+.

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

Studii clinice în SMD/NMP

Experienţa utilizării Glivec în această indicaţie este foarte limitată şi se bazează pe ratele de răspuns hematologic şi citogenetic. Nu există studii controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau o rată de supravieţuire crescută. Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază II (studiul B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea Glivec la diferite populaţii de pacienţi diagnosticaţi cu boli cu potenţial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. Acest studiu a inclus 7 pacienţi cu SMD/NMP care au fost trataţi cu Glivec 400 mg pe zi. Trei pacienţi au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC), iar un pacient a prezentat un răspuns hematologic parţial (RHP). În momentul analizei iniţiale, trei din cei patru pacienţi detectaţi cu recombinări ale genei FCDP-R au dezvoltat un răspuns hematologic (2 RHC şi 1 RHP). Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 20 şi 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 Glivec. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat Glivec 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, alţi 24 pacienţi cu SMD/NMP au fost raportaţi în 13 publicaţii. 21 pacienţi au fost trataţi cu Glivec 400 mg pe zi, în timp ce ceilalţi 3 pacienţi au fost trataţi cu doze mai mici. La unsprezece pacienţi, au fost detectate recombinări ale genei FCDP-R, 9 din aceştia obţinând un RHC şi 1 RHP. Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 2 şi 79 ani. Într-o publicaţie recentă, informaţii actualizate de la 6 din aceşti 11 pacienţi au arătat că toţi aceşti pacienţi au rămas în remisiune citogenetică (interval 32‑38 luni). Aceeaşi publicaţie a raportat date de urmărire pe termen lung de la 12 pacienţi cu SMD/NMP cu recombinări ale genei FCDP-R (5 pacienţi din studiul B2225). Aceşti pacienţi au fost trataţi cu Glivec un timp median de 47 luni (interval 24 zile – 60 luni). La 6 din aceşti pacienţi, urmărirea depăşeşte acum 4 ani. Unsprezece pacienţi au obţinut un RHC rapid; zece au prezentat o rezolvare completă a anormalităţilor citogenetice şi o scădere sau dispariţie a transcripţiilor de fuziune determinate conform RT-PCR. Răspunsurile hematologice şi citogenetice au fost susţinute un timp median de 49 luni (interval 19‑60), respectiv, 47 luni (interval 16‑59). Rata totală a supravieţuirii este de 65 luni de la diagnosticare (interval 25‑234). În general, administrarea Glivec la pacienţii fără translocaţie genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienţi copii cu SMD/NMP. În 4 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu SMD/NMP asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 3 luni şi 4 ani, iar imatinib a fost administrat la o doză de 50 mg zilnic sau în doze variind între 92,5 şi 340 mg/m2 zilnic. Toţi pacienţii au obţinut un răspuns hematologic, citogenetic şi/sau clinic complet.

Studii clinice în SHE/LEC

Un studiu deschis, multicentric, de fază II (studiu B2225) a fost realizat pentru a testa administrarea Glivec la diferite populaţii de pacienţi diagnosticaţi cu boli care pun viaţa în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau FCDP-R. În acest studiu, 14 pacienţi cu SHE/LEC au fost trataţi cu Glivec în doze de 100 mg până la 1000 mg pe zi. Alţi 162 pacienţi cu SHE/LEC, raportaţi în 35 cazuri şi serii de cazuri publicate, au fost trataţi cu Glivec în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalităţile citogenetice au fost evaluate la 117 pacienţi din populaţia totală de 176 pacienţi. La 61 din aceşti 117 pacienţi, s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα. Alţi patru pacienţi cu SHE au fost identificaţi ca fiind FIP1L1-FCDP-Rα-pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toţi cei 65 pacienţi care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1-FCDP-Rα au obţinut un RHC susţinut timp de mai multe luni (interval de la 1+ la 44+ luni controlate în momentul raportării). După cum s-a raportat într-o publicaţie recentă, 21 din aceşti 65 pacienţi au obţinut, de asemenea, o remisiune moleculară completă cu o urmărire mediană de 28 luni (interval 13‑67 luni). Vârsta acestor pacienţi a fost cuprinsă între 25 şi 72 ani. Suplimentar, au fost raportate de către investigatori cazuri de ameliorări ale simptomatologiei şi ale anormalităţilor disfuncţionale ale altor organe. S-au raportat ameliorări la nivelul aparatului cardiac, sistemului nervos, ţesuturilor cutanate/subcutanate, aparatului respirator/toracic/mediastinal, aparatului musculo-scheletic/ţesutului conjunctiv/aparatului vascular şi tractului gastrointestinal.

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu SHE/LEC. În 3 publicaţii au fost raportaţi trei (3) pacienţi cu SHE/LEC asociate cu rearanjamente ale genelor FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 2 ani şi 16 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 300 mg/m2 zilnic sau în doze variind între 200 şi 400 mg zilnic. Toţi pacienţii au obţinut un răspuns hematologic, citogenetic şi/sau molecular complet.

Studii clinice în GIST inoperabile şi/sau metastatice

Un studiu de fază II, deschis, randomizat, necontrolat, multinaţional s-a desfăşurat la pacienţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) inoperabile sau maligne metastatice. În acest studiu au fost incluşi şi randomizaţi 147 pacienţi care au fost trataţi fie cu 400 mg, fie cu 600 mg pe care orală, o dată pe zi, timp de până la 36 luni. Aceşti pacienţi au avut vârsta între 18 şi 83 ani şi au prezentat diagnostic patologic de GIST maligne cu Kit-pozitiv care au fost inoperabile şi/sau metastatice. Imunohistochimia a fost efectuată de obicei cu anticorpi Kit (A-4502, antiser policlonal de iepure, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) conform analizei prin metoda care utilizează un complex peroxidază-biotină-avidină după marcare antigenică.

Proba principală de eficacitate s-a bazat pe ratele răspunsului obiectiv. A fost necesar ca tumorile să fie măsurabile la cel puţin o localizare, iar caracterizarea răspunsului s-a bazat pe criteriile Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.

**Tabelul 6 Răspunsul cel mai bun al tumorii în studiul STIB2222 (GIST)**

|  |  |
| --- | --- |
| Răspunsul cel mai bun | Toate dozele (n=147)  400 mg (n=73)  600 mg (n=74)  n (%) |
| Răspuns complet | 1 (0,7) |
| Răspuns parţial | 98 (66,7) |
| Boală stabilă | 23 (15,6) |
| Boală progresivă | 18 (12,2) |
| Neevaluabil | 5 (3,4) |
| Necunoscut | 2 (1,4) |

Între cele două grupuri de pacienţi trataţi cu doze diferite nu s-a semnalat nici o diferenţă în ceea ce priveşte procentele de răspuns. Un număr semnificativ de pacienţi care au fost în faza stabilă a bolii în momentul analizei interimare au obţinut un răspuns parţial la tratament mai îndelungat (urmărire mediană de 31 luni). Timpul median de răspuns a fost de 13 săptămâni (IÎ 95% 12‑23). Timpul median până la eşecul tratamentului la pacienţii care au răspuns la tratament a fost de 122 săptămâni (IÎ 95% 106‑147), în timp ce la toată populaţia studiului a fost de 84 săptămâni (IÎ 95% 71‑109). Supravieţuirea totală mediană nu a fost atinsă. Estimarea Kaplan-Meier a supravieţuirii după urmărirea de 36 luni este de 68%.

În două studii clinice (studiul B2222 şi un studiu intergrup S0033), doza zilnică de Glivec a fost crescută la 800 mg la pacienţii cu progresia bolii la doze zilnice mai mici, de 400 mg sau 600 mg. Doza zilnică a fost crescută la 800 mg la un total de 103 pacienţi; 6 pacienţi au obţinut un răspuns parţial şi 21 au obţinut stabilizarea bolii lor după creşterea dozei, cu un beneficiu clinic total de 26%. Din datele de siguranţă disponibile, creşterea dozei la 800 mg pe zi la pacienţii cu progresia bolii la doze mai mici de 400 mg sau 600 mg pe zi nu pare să afecteze profilul de siguranţă al Glivec.

Studiile clinice privind GIST cu tratament adjuvant

În cadrul tratamentului adjuvant, Glivec a fost investigat într-un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, pe termen lung, placebo controlat (Z9001) la care au luat parte 773 pacienţi. Vârsta acestor pacienţi a variat de la 18 la 91 de ani. Au fost incluşi pacienţi care aveau un diagnostic histologic de GIST primară cu expresia proteinei Kit determinată prin imunochimie şi o mărime a tumorii ≥ 3 cm ca dimensiune maximă, cu rezecţie generală completă a tumorii GIST primare în decurs de 14‑70 zile înainte de înregistrare. După rezecţia tumorii GIST primare, pacienţii au fost randomizaţi într-unul din cele două braţe: Glivec 400 mg pe zi sau placebo echivalent, timp de un an.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supravieţuirea fără recidivă (SFR), definită ca timpul de la data randomizării până la data recidivei sau a decesului de orice cauză.

Glivec a prelungit semnificativ SFR, 75% din pacienţi neprezentând recidive după 38 de luni în grupul tratat cu Glivec faţă de 20 de luni în grupul cu administrare de placebo (intervale de încredere 95%, [30 - neestimabil]; respectiv, [14 - neestimabil]); (rata riscului = 0,398 [0,259‑0,610], p<0,0001). După un an, SFR generală era semnificativ superioară pentru Glivec (97,7%) faţă de placebo (82,3%), (p<0,0001). Riscul de recidivă a fost astfel redus cu aproximativ 89% în grupul tratat cu Glivec, comparativ cu placebo (rata riscului = 0,113 [0,049‑0,264]).

Riscul de recidivă la pacienţii la care s-a efectuat o rezecţie chirurgicală a tumorii GIST primare a fost evaluat retrospectiv pe baza următorilor factori de prognostic: mărimea tumorii, indicele mitotic, localizarea tumorii. Au fost disponibile date privind indicele mitotic pentru 556 din cei 713 pacienţi care au format populaţia în intenţie de tratament (ITT). Rezultatele analizelor subgrupurilor conform clasificărilor riscurilor ale United States National Institutes of Health (Institutele Naţionale de Sănătate ale Statelor Unite - NIH) şi Armed Forces Institute of Pathology (Institutul de Patologie al Forţelor Armate - AFIP) sunt indicate în tabelul 7. Nu s-au observat beneficii în grupurile cu risc mic şi foarte mic. Nu s-au observat beneficii privind supravieţuirea totală.

###### **Tabelul 7 Sinteza analizelor SFR din studiul Z9001 conform clasificărilor riscurilor NIH şi AFIP**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criterii de risc** | **Nivel de risc** | **% din pacienţi** | **Nr. de evenimente/Nr. de pacienţi** | **Rata globală a riscului (interval de încredere 95%)\*** | **Rate SFR (%)** | |
| **12 luni** | **24 luni** |
| **Glivec faţă de placebo** | **Glivec faţă de placebo** | **Glivec faţă de placebo** |
| NIH | Mic | 29,5 | 0/86 faţă de 2/90 | NE | 100 faţă de 98,7 | 100 faţă de 95,5 |
| Intermediar | 25,7 | 4/75 faţă de 6/78 | 0,59 (0,17; 2,10) | 100 faţă de 94,8 | 97,8 faţă de 89,5 |
| Mare | 44,8 | 21/140 faţă de 51/127 | 0,29 (0,18; 0,49) | 94,8 faţă de 64,0 | 80,7 faţă de 46,6 |
| AFIP | Foarte mic | 20,7 | 0/52 faţă de 2/63 | NE | 100 faţă de 98,1 | 100 faţă de 93,0 |
| Mic | 25,0 | 2/70 faţă de 0/69 | NE | 100 faţă de 100 | 97,8 faţă de 100 |
| Moderat | 24,6 | 2/70 faţă de 11/67 | 0,16 (0,03; 0,70) | 97,9 faţă de 90,8 | 97,9 faţă de 73,3 |
| Mare | 29,7 | 16/84 faţă de 39/81 | 0,27 (0,15; 0,48) | 98,7 faţă de 56,1 | 79,9 faţă de 41,5 |

\* Întreaga perioadă de urmărire; NE – Nu se poate estima

Un al doilea studiu multicentric, deschis, de fază III (SSG XVIII/AIO) a comparat tratamentul cu Glivec 400 mg pe zi, cu durata de 12 luni cu tratamentul cu durata de 36 luni la pacienţi după rezecţia chirurgicală a GIST şi care prezintă următoarele: diametrul tumorii > 5 cm şi indice mitotic > 5/50 câmpuri microscopice de mare putere (HPF); sau diametrul tumorii > 10 cm şi orice indice mitotic sau tumoră de orice dimensiuni cu indice mitotic > 10/50 HPF sau tumori rupte în cavitatea peritoneală. A existat un total de 397 pacienţi care au consimţit să participe la studiu şi care au fost randomizaţi în cadrul studiului (199 pacienţi în braţul de tratament cu durata de 12 luni şi 198 pacienţi în braţul de tratament cu durata de 36 de luni), vârsta mediană a fost de 61 ani (interval 22 până la 84 ani). Timpul median de urmărire a fost de 54 luni (de la data randomizării până la data centralizării datelor), cu un total de 83 luni între primul pacient randomizat şi data centralizării datelor.

Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost supravieţuirea fără recurenţa bolii (SRB), definită ca intervalul de timp de la data randomizării la data recurenţei bolii sau deces din orice cauză.

Tratamentul cu Glivec cu o durată de treizeci şi şase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supravieţuire fără recurenţa bolii comparativ cu tratamentul cu Glivec cu durata de 12 luni (cu rata globală a riscului (RR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabelul 8, figura 1).

În plus, tratamentul cu Givec cu o durată de treizeci şi şase (36) luni a prelungit în mod semnificativ perioada de supravieţuire totală (ST) comparativ cu tratamentul cu Glivec cu o durată de 12 luni (RR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabelul 8, figura 2).

Durata mai lungă a tratamentului (> 36 luni) poate întârzia apariţia altor recurenţe; cu toate acestea, impactul acestor date asupra supravieţuirii totale rămâne necunoscut.

Numărul total de decese a fost de 25 pentru braţul de tratament cu durata de 12 luni şi de 12 pentru braţul de tratament cu durata de 36 luni.

Tratamentul cu imatinib timp de 36 de luni a fost superior tratamentului cu durata de 12 luni în analiza ITT, adică inclusiv întreaga populaţie a studiului. În cadrul analizei planificate a subgrupelor după tipul de mutaţie, RR pentru SRB în timpul celor 36 de luni de tratament pentru pacienţi cu mutaţia exon 11 a fost de 0,35 [IÎ 95%: 0,22, 0,56]. Din cauza numărului redus de evenimente observate, nu pot fi trase concluzii pentru alte subgrupe de mutaţii mai puţin frecvente.

**Tabelul 8** **Tratament cu Glivec cu durata de 12 luni şi 36 luni (SSGXVIII/Studiul AIO)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Braţ de tratament cu**  **durata de 12 luni** | **Braţ de tratament cu**  **durata de 36 luni** |
| **SRB** | **%(IÎ)** | **%(IÎ)** |
| 12 luni | 93,7 (89,2‑96,4) | 95,9 (91,9‑97,9) |
| 24 luni | 75,4 (68,6‑81,0) | 90,7 (85,6‑94,0) |
| 36 luni | 60,1 (52,5‑66,9) | 86,6 (80,8‑90,8) |
| 48 luni | 52,3 (44,0‑59,8) | 78,3 (70,8‑84,1) |
| 60 luni | 47,9 (39,0‑56,3) | 65,6 (56,1‑73,4) |
| **Supravieţuire** |  |  |
| 36 luni | 94,0 (89,5‑96,7) | 96,3 (92,4‑98,2) |
| 48 luni | 87,9 (81,1‑92,3) | 95,6 (91,2‑97,8) |
| 60 luni | 81,7 (73,0‑87,8) | 92,0 (85,3‑95,7) |

**Figura 1 Estimări Kaplan-Meier privind criteriul principal final de evaluare supravieţuire fără recurenţa bolii (populaţie ITT)**

Probabilitatea supravieţuirii fără recurenţa bolii



|  |  |
| --- | --- |
| P < 0,0001  Raport de risc 0,46  (IÎ 95%, 0,32‑0,65) | |
|  |  | N | Evt | Cen |
| **——** | (1) Imatinib 12 luni: | 199 | 84 | 115 |
| ----- | (2) Imatinib 36 luni: | 198 | 50 | 148 |
| │││ | Observaţii cenzurate |  |  |  |

Timp supravieţuire în luni

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

**Figura 2 Estimări Kaplan-Meier pentru supravieţuire totală (populaţie ITT)**



Probabilitatea supravieţuirii totale

Timp supravieţuire în luni

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| P = 0,019  Raport de risc 0,45  (IÎ 95%, 0,22‑0,89) | | | | |
|  |  | N | Evt | Cen |
| **——** | (1) Imatinib 12 luni: | 199 | 25 | 174 |
| ----- | (2) Imatinib 36 luni: | 198 | 12 | 186 |
| │││ | Observaţii cenzurate |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Risc: Evenimente | | | | | | | | | | | | | | | |
| (1) | 199:0 | 190:2 | 188:2 | 183:6 | 176:8 | 156:10 | 140:11 | 105:14 | 87:18 | 64:22 | 46:23 | 27:25 | 20:25 | 2:25 | 0:25 |
| (2) | 198:0 | 196:0 | 192:0 | 187:4 | 184:5 | 164:7 | 152:7 | 119:8 | 100:8 | 76:10 | 56:11 | 31:11 | 13:12 | 0:12 |  |

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu GIST cu c-Kit pozitiv. În 7 publicaţii au fost raportaţi şaptesprezece (17) pacienţi cu GIST (cu sau fără mutaţii Kit şi FCDP-R). Vârsta acestor pacienţi a variat între 8 şi 18 ani, iar imatinib a fost administrat atât în tratamentul adjuvant, cât şi în tratamentul mestastazelor, în doze variind între 300 şi 800 mg zilnic. La majoritatea pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi pentru GIST, au lipsit datele care să confirme mutaţiile c-Kit sau FCDP-R care ar fi putut conduce la rezultate clinice mixte.

Studii clinice în PDFS

S-a desfăşurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienţi cu PDFS trataţi zilnic cu Glivec 800 mg. Vârsta pacienţilor cu PDFS a fost cuprinsă între 23 şi 75 ani; PDFS a fost metastazică, recidivantă local după o iniţială intervenţie chirurgicală rezectivă şi considerată că nu poate fi ameliorată prin altă intervenţie chirurgicală rezectivă la momentul intrării în studiu. Evidenţa principală a eficacităţii s-a bazat pe ratele obiective de răspuns. Din 12 pacienţi înrolaţi, 9 au răspuns, unul complet şi 8 parţial. Trei dintre cei care au răspuns parţial au fost ulterior declaraţi fără boală, prin intervenţie chirurgicală. Durata mediană a tratamentului în studiul B2225 a fost 6,2 luni, cu o durată maximă de 24,3 luni. Au fost raportaţi alţi 6 pacienţi cu DFSP trataţi cu Glivec în 5 rapoarte de caz publicate, vârsta lor fiind cuprinsă între 18 luni şi 49 ani. Pacienţii adulţi, raportaţi în literatura publicată, au fost trataţi cu Glivec fie cu doza de 400 mg (4 cazuri) sau cu doza de 800 mg (1 caz) pe zi. Cinci (5) pacienţi au răspuns, 3 complet şi 2 parţial. Durata mediană a tratamentului în literatura publicată a fost cuprinsă între 4 săptămâni şi mai mult de 20 luni. Translocaţia t(17:22)[(q22:q13)], sau produsul său genetic, a fost prezentă la aproape toţi cei care au răspuns la tratamentul cu Glivec.

Nu există studii controlate la copii şi adolescenţi cu PDFS. În 3 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu PDFS şi rearanjamente ale genei FCDP-R. Vârsta acestor pacienţi a variat între 0 luni şi 14 ani, iar imatinib a fost administrat în doze de 50 mg zilnic sau în doze variind între 400 şi 520 mg zilnic. Toţi pacienţii au obţinut răspuns parţial şi/sau complet.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica Glivec

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

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută medie 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 absorbţie a imatinib a prezentat o reducere minimă (scăderea cu 11% a Cmax şi prelungirea tmax cu 1,5 ore), cu o mică scădere a ASC (7,4%), comparativ cu administrarea în condiţii de repaus alimentar. Efectul unei intervenţii chirurgicale gastrointestinale în antecedente asupra absorbţiei medicamentului nu a fost investigat.

Distribuţie

Pe baza experimentelor *in vitro*, la concentraţiile plasmatice de imatinib relevante clinic, procentul de legare de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 95%, în principal de albumină şi 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 potenţă similară cu medicamentul nemodificat. ASC a acestui metabolit reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea a medicamentului nemodificat.

Imatinib şi metabolitul său N-demetilat au reprezentat în total 65% din radioactivitatea circulantă (ASC(0-48ore)). Diferenţa de radioactivitate circulantă corespunde unui număr de metaboliţi minori.

Rezultatele *in vitro* au indicat că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului uman P450 care catalizează metabolizarea imatinibului. Din posibilele administrări concomitente de medicamente (paracetamol, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 µM) şi fluconazolul (CI50 118 µM) au demonstrat inhibarea metabolizării imatinibului, putând fi relevante clinic.

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

Eliminare

Pe baza eliminării compusului(compuşilor) după administrarea orală a unei doze de imatinib marcat cu 14C, aproximativ 81% din doză a fost eliminată în decurs de 7 zile în materiile fecale (68% din doză) şi în urină (13% din doză). Imatinibul nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în materiile fecale), restul fiind metaboliţi.

Farmacocinetica în plasmă

După administrarea orală la voluntari sănătoşi, t½ a fost de aproximativ 18 ore, ceea ce sugerează că administrarea în priză unică zilnică este adecvată. Creşterea medie a ASC la creşterea dozei a fost liniară şi proporţională cu dozele de imatinib administrate oral, în intervalul 25‑1000 mg. După administrări repetate în priză unică zilnică, nu s-au observat modificări ale cineticii imatinibului, iar acumularea la starea de echilibru a fost de 1,5‑2,5 ori mai mare.

Farmacocinetica la pacienţii cu GIST

La pacienţii cu GIST expunerea la starea de echilibru a fost de 1,5 ori mai mare decât cea observată la pacienţii cu LGC la aceeaşi doză (400 mg pe zi). Pe baza analizei preliminare populaţionale la pacienţii cu GIST, au fost identificate trei variabile (albumina, NL şi bilirubina) care au o relaţie semnificativă static cu farmacocinetica imatinibului. Valorile scăzute ale albuminei au determinat un clearance scăzut (Cl/f); iar creşterea NL a condus la o reducere a Cl/f. Cu toate acestea, aceste asocieri nu sunt suficient de mari pentru a justifica ajustarea dozei. La această populaţie de pacienţi, prezenţa metastazelor hepatice ar putea determina insuficienţă hepatică şi scăderea metabolizării.

Farmacocinetica populaţională

Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la pacienţii cu LGC, s-a observat o influenţă mică a vârstei pacienţilor asupra volumului de distribuţie (creştere cu 12% la pacienţii > 65 ani). Această modificare nu este considerată semnificativă clinic. Efectul greutăţii 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 creşte la 11,8 l/oră. Aceste modificări nu sunt considerate suficiente pentru justifica ajustarea dozei în funcţie de greutatea corporală. Sexul nu influenţează cinetica imatinibului.

Farmacocinetica la copii şi adolescenţi

Ca şi la pacienţii adulţi, imatinibul a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienţii copii și adolescenţi din ambele studii, de fază I şi fază II. La copii şi adolescenţi, administrarea unor doze de 260 mg/m2, respectiv 340 mg/m2 şi zi a determinat aceeaşi expunere ca administrarea la pacienţii adulţi a unor doze de 400 mg, respectiv 600 mg. Compararea ASC(0-24) în ziua 8 şi ziua 1 la doza de 340 mg/m2 şi zi a evidenţiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea de doze zilnice repetate.

Pe baza analizei farmacocinetice centralizate la pacienţii copii şi adolescenţi cu tulburări hematologice (LGC, LAA Ph+ sau alte tulburări hematologice tratate cu imatinib), clearance-ul imatinibului creşte direct proporţional cu suprafaţa corporală (SC). După corecţia efectului SC, alte date demografice, cum sunt vârsta, masa corporală şi 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 pacienţilor copii şi adolescenţi cărora li s-a administrat doza de 260 mg/m2 o dată pe zi (fără a se depăşi 400 mg o dată pe zi) sau doza de 340 mg/m2 o dată pe zi (fără a se depăşi 600 mg o dată pe zi) a fost similară expunerii pacienţilor adulţi cărora li s-a administrat imatinib în doze de 400 mg sau 600 mg o dată pe zi.

Insuficienţa funcţiilor unor organe

Imatinib şi metaboliţii săi nu se excretă în proporţie semnificativă pe cale renală. Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată par să prezinte o expunere plasmatică mai mare decât pacienţii cu funcţie renală normală. Creşterea este de aproximativ 1,5 – 2 ori, corespunzând unei creşteri de 1,5 ori a concentraţiei plasmatice a AGP, de care imatinibul este legat în proporţie mare. Clearance-ul imatinibului liber este probabil similar la pacienţii cu insuficienţă renală şi la cei cu funcţie renală normală, deoarece excreţia renală reprezintă doar o cale minoră de eliminare a imatinibului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Deşi rezultatele analizei farmacocinetice au indicat faptul că există o variaţie interindividuală considerabilă, expunerea medie la imatinib nu a crescut la pacienţii cu grade diferite de disfuncţii hepatice comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.8).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Profilul preclinic de siguranţă al imatinibului a fost evaluat la şobolan, câine, maimuţă şi iepure.

Studiile de toxicitate după doze repetate au evidenţiat modificări hematologice uşoare până la moderate la şobolan, câine şi maimuţă, asociate cu modificări ale măduvei hematopoietice la şobolan şi câine.

Ficatul a fost organul ţintă la şobolan şi câine. Au fost observate creşteri uşoare până la moderate ale transaminazelor şi o uşoară scădere a concentraţiilor colesterolului, trigliceridelor, proteinelor totale şi albuminei la ambele specii. Nu s-au observat modificări histopatologice la ficatul de şobolan. La câinii trataţi timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate hepatică severă cu creşterea valorilor enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză şi hiperplazie a canalelor biliare.

La maimuţele tratate timp de 2 săptămâni a fost observată toxicitate renală, cu mineralizarea şi dilatarea focală a tubulilor renali şi nefroză tubulară. Creşterea uremiei şi creatininei a fost observată la câteva dintre aceste animale. La şobolan, hiperplazia epiteliului de tranziţie în papila renală şi în vezica urinară a fost observată la doze ≥ 6 mg/kg într-un studiu de 13 săptămâni, fără modificări ale parametrilor plasmatici sau urinari. În timpul tratamentului cronic cu imatinib a fost observată o creştere a frecvenţei infecţiilor oportuniste.

Într-un studiu de 39 săptămâni efectuat la maimuţe, nu a fost stabilit un NOAEL (valoare la care nu se observă reacţii adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă la om de 800 mg, raportată la suprafaţa corporală. Tratamentul a determinat agravarea infecţiei 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 şoarece) şi *in vivo* prin testul micronucleilor la şobolan. Efecte genotoxice pozitive au fost obţinute pentru imatinib la un test *in vitro* pe celule de mamifere (ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberaţie cromozomială) în prezenţa activării metabolice. Doi produşi intermediari din procesul de fabricaţie, care sunt prezenţi şi în produsul final, sunt pozitivi pentru mutagenitate în testul Ames. Unul din aceşti produşi intermediari a fost, de asemenea, pozitiv în testul limfomului de şoarece.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la şobolani masculi, trataţi timp de 70 zile înaintea împerecherii, greutatea testiculelor şi epididimului, precum şi procentul de mobilitate al spermatozoizilor au scăzut la doza de 60 mg/kg, aproximativ egală cu doza clinică maximă de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Aceasta nu a fost observată la doze ≤ 20 mg/kg. O reducere uşoară până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine, la doze administrate oral ≥ 30 mg/kg. Când femelele de şobolan au fost tratate timp de 14 zile înainte de împerechere şi până în ziua a 6-a de gestaţie, nu a fost observat nici un efect asupra împerecherii sau asupra numărului de femele gestante. La o doză de 60 mg/kg, la femelele de şobolan s-a observat o pierdere fetală post-implantare semnificativă şi un număr redus de fetuşi vii. Aceasta nu s-a observat la doze ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu efectuat la şobolan cu doze administrate oral privind dezvoltarea pre‑ şi postnatală, au fost observate sângerări vaginale fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestaţie în grupul la care s-a administrat doza de 45 mg/kg şi zi. La aceeaşi doză, numărul de fetuși născuţi morţi, precum şi al puilor decedaţi în primele 4 zile de viaţă a fost mai mare. În generaţia urmaşilor F1, la aceeaşi doză, greutatea corporală medie a fost scăzută de la naştere până la sacrificare şi numărul de pui nou-născuţi care au atins criteriul de separare prepuţială a fost uşor scăzut. Fertilitatea în generaţia urmaşilor F1 nu a fost afectată, în timp ce creşterea numărului de avorturi şi scăderea numărului de pui viabili a fost observată în cazul administrării dozei de 45 mg/kg şi zi. Doza la care nu se observă reacţii adverse (NOEL), atât pentru femele cât şi pentru generaţia F1, a fost de 15 mg/kg şi zi (o pătrime din doza maximă la om de 800 mg).

La şobolan, imatinibul a fost teratogen când a fost administrat în timpul organogenezei în doze ≥ 100 mg/kg, aproximativ egale cu doza clinică maximă de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Efectele teratogene observate au inclus exencefalia sau encefalocelul, absenţa/reducerea oaselor frontale şi absenţa oaselor parietale. Aceste efecte nu s-au observat la doze ≤ 30 mg/kg.

Nu au fost identificate noi organe ţintă în cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile (ziua 10 până în ziua 70 postpartum), comparativ cu organele ţintă cunoscute la şobolani adulţi. În cadrul studiului privind toxicitatea asupra dezvoltării juvenile, efectele asupra creşterii, întârzierii deschiderii vaginale şi separării prepuţului au fost observate de la expuneri de aproximativ 0,3 până la de 2 ori mai mari comparativ cu expunerea medie la copii şi adolescenţi, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m2. Suplimentar, la animalele tinere (în etapa de înţărcare) a fost observată o rată a mortalităţii de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată în cazul expunerii medii la copii şi adolescenţi, în cazul administrării celei mai mari doze recomandate de 340 mg/m2.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la şobolani, administrarea imatinibului în doze de 15, 30 şi 60 mg/kg şi zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevităţii masculilor la doze de 60 mg/kg şi zi şi a femelelor la ≥ 30 mg/kg şi zi. Examinarea histopatologică a exemplarelor decedate a evidenţiat cardiomiopatie (la ambele sexe), nefropatie cronică progresivă (femele) şi papilom glandular prepuţial drept cauze principale ale decesului sau motive pentru sacrificare. Organele ţintă pentru modificări neoplazice au fost rinichii, vezica urinară, uretra, glanda prepuţială şi clitorală, intestinul subţire, glandele paratiroide, glandele suprarenale şi stomacul non-glandular.

Papilomul/carcinomul glandei prepuţiale/clitorale au fost observate începând de la doze de 30 mg/kg şi zi, reprezentând o expunere de aproximativ 0,5 sau 0,3 ori mai mare decât expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi, respectiv dozei de 800 mg pe zi şi de 0,4 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii şi adolescenţi (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m2 şi zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacţie adversă (NOEL) a fost de 15 mg/kg şi zi. Adenom/carcinom renal, papilom al vezicii urinare şi uretrei, adenocarcinoame ale intestinului subţire, adenoame ale glandelor paratiroidiene, tumori medulare benigne şi maligne ale glandelor suprarenale şi papiloame/carcinoame stomacale non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg şi zi, reprezentând o expunere de aproximativ 1,7 ori mai mare decât expunerea zilnică la om în cazul administrării dozei de 400 mg pe zi sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 800 mg pe zi şi de 1,2 ori mai mare decât expunerea zilnică la copii şi adolescenţi (pe baza ASC) în cazul administrării dozei de 340 mg/m2 şi zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacţie adversă (NOEL) a fost de 30 mg/kg şi zi.

Nu sunt clarificate încă mecanismul şi relevanţa pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la şobolan.

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

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal

Film:

Oxid roşu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Macrogol

Talc

Hipromeloză

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii 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 şi conţinutul ambalajului**

Glivec 100 mg comprimate filmate

Blistere din PVC/aluminiu

Cutii conţinând 20, 60, 120 sau 180 comprimate filmate.

Blistere din PVDC/aluminiu

Cutii conţinând 60, 120 sau 180 comprimate filmate.

Glivec 400 mg comprimate filmate

Blistere din PVDC/aluminiu

Cutii conţinând 10, 30 sau 90 comprimate filmate.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Glivec 100 mg comprimate filmate

EU/1/01/198/007

EU/1/01/198/008

EU/1/01/198/011

EU/1/01/198/012

EU/1/01/198/014

EU/1/01/198/015

EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg comprimate filmate

EU/1/01/198/009

EU/1/01/198/010

EU/1/01/198/013

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 07 noiembrie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 07 noiembrie 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

România

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

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

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

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerințele pentru depunerearapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Obligaţii pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

|  |  |
| --- | --- |
| **Descriere** | **Data de finalizare** |
| Realizarea unui registru observaţional care să includă datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent cu cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), trataţi cu chemoterapie + imatinib ± HSCT. Depunerea raportului final al studiului. | 23/06/2023 |

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg capsule

imatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

24 capsule

48 capsule

96 capsule

120 capsule

180 capsule

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

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/01/198/002 24 capsule

EU/1/01/198/003 48 capsule

EU/1/01/198/004 96 capsule

EU/1/01/198/005 120 capsule

EU/1/01/198/006 180 capsule

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Glivec 100 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC:

SN:

NN:

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg capsule

imatinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg comprimate filmate

imatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

20 comprimate filmate

60 comprimate filmate

120 comprimate filmate

180 comprimate filmate

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

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/01/198/007 20 comprimate (Blistere din PVC/aluminiu)

EU/1/01/198/008 60 comprimate (Blistere din PVC/aluminiu)

EU/1/01/198/011 120 comprimate (Blistere din PVC/aluminiu)

EU/1/01/198/012 180 comprimate (Blistere din PVC/aluminiu)

EU/1/01/198/014 60 comprimate (Blistere din PVDC/aluminiu)

EU/1/01/198/015 120 comprimate (Blistere din PVDC/aluminiu)

EU/1/01/198/016 180 comprimate (Blistere din PVDC/aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Glivec 100 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC:

SN:

NN:

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 100 mg comprimate

imatinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 400 mg comprimate filmate

imatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

10 comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

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

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/01/198/009 10 comprimate

EU/1/01/198/010 30 comprimate

EU/1/01/198/013 90 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Glivec 400 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC:

SN:

NN:

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glivec 400 mg comprimate

imatinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Glivec 100 mg capsule**

imatinib

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Glivec şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Glivec

3. Cum să luaţi Glivec

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Glivec

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Glivec şi pentru ce se utilizează**

Glivec este un medicament care conţine o substanţă activă denumită imatinib. Acest medicament acţionează prin inhibarea creşterii celulelor anormale în cazul bolilor enumerate mai jos. Acestea includ unele tipuri de cancer.

**Glivec este un tratament pentru adulţi, adolescenţi şi copii pentru:**

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

**De asemenea, Glivec este un tratament pentru adulţi pentru:**

- **Sindroamele mielodisplazice/neoplasmele mieloproliferative (SMD/NMP)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

- **Sindromul hipereozinofilic (SHE) şi/sau leucemia eozinofilică cronică (LEC)**. Acestea sunt boli sanguine în care unele celule din sânge (numite eozinofile) încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

- **Tumorile stromale gastrointestinale maligne (GIST)**. GIST este un cancer al stomacului şi intestinelor. Acesta apare din înmulţirea necontrolată a celulelor în ţesuturile secundare ale acestor organe.

- **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă creşterea acestor celule.

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

Dacă aveţi întrebări cu privire la modul în care acţionează Glivec sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Glivec**

Glivec vă va fi prescris numai de un medic cu experienţă în ceea ce priveşte medicamentele pentru tratamentul cancerelor sanguine sau tumorilor solide.

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Glivec:**

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

Dacă acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră şi nu luaţi Glivec.**

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic, dar nu sunteţi sigur, cereţi sfatul medicului dumneavoastră.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Glivec, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

1. dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme hepatice, renale sau cardiace.
2. dacă luaţi levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
3. dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Glivec 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.
4. Dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Glivec, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselorde sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

Dacă oricare dintre aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, **informaţi-vă medicul înainte să luaţi Glivec.**

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Glivec. 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 **Glivec, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate**.** Glivec poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cuGlivec, medicul dumneavoastră va verifica periodic dacă medicamentul funcţionează. De asemenea, vi se for efectua analize ale sângelui şi vi se va determina în mod periodic greutatea corporală.

**Copii şi adolescenţi**

Glivec este, de asemenea, un tratament pentru copiii cu LGC. Nu există experienţă la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani. Există experienţă limitată la copii cu LLA Ph-pozitiv şi experienţă foarte limitată la copii şi adolescenţi cu SMD/NMP, PDFS, GIST şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Glivec pot avea o creştere mai lentă decât este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizite periodice.

**Glivec împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală (cum este paracetamolul) şi preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acţiunea Glivec, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scade acţiunea Glivec, conducând la creşterea reacţiilor adverse sau făcând Glivec mai puţin eficace. Glivec poate face acelaşi lucru anumitor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea de cheaguri de sânge.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

- Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**-** Glivec nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile ale administrării de Glivec în perioada sarcinii.

1. Femeilor care pot rămâne gravide li se va recomanda utilizarea unei metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

- Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Glivec și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Glivec li se recomandă să discute cu medicul lor.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Vă puteţi simţi ameţit sau somnolent sau puteţi avea vederea înceţoşată în timpul utilizării acestui medicament. Dacă apar astfel de manifestări, nu conduceţi sau nu folosiţi orice unelte sau utilaje până nu vă simţiţi din nou bine.

**3. Cum să luaţi Glivec**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Glivec pentru că aveţi o afecţiune gravă. Glivec vă poate ajuta să trataţi această afecţiune.

Totuşi, luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Este important să procedaţi astfel pe întreaga perioadă de timp recomandată de către medicul dumneavoastră sau farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu întrerupeţi tratamentul cu Glivec dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru. Dacă nu puteţi lua medicamentul aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră sau nu simţiţi nevoia să-l mai luaţi, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

## Cât de mult să luaţi din Glivec

**Utilizarea la adulţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte capsule de Glivec să luaţi.

1. **Dacă sunteţi tratat pentru LGC**

În funcţie de afecţiunea dumneavoastră, doza iniţială uzuală administrată este fie 400 mg, fie 600 mg:

* **400 mg**, administrate sub formă de 4 capsule **o dată** pe zi.
* **600 mg**, administrate sub formă de 6 capsule **o dată** pe zi.

**- Dacă sunteţi tratat pentru GIST:**

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

Pentru LGC şi GIST, medicul vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament. Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (8 capsule), trebuie să administraţi 4 capsule dimineaţa şi 4 capsule seara.

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru SMD/NMP**

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru SHE/LEC**

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS**

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

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Glivec să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Glivec va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea corporală şi de înălţimea sa. Doza totală zilnică la copii nu trebuie să depăşească 800 mg la pacienţii cu LGC şi 600 mg la pacienţii cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărţită în două prize (jumătate dimineaţa şi jumătate seara).

**Când şi cum să luaţi Glivec**

* **Administraţi Glivec în timpul mesei.** Acest lucru vă va ajuta la evitarea tulburărilor la nivelul stomacului când luaţi Glivec.
* **Înghiţiţi capsulele întregi cu un pahar mare cu apă.** Nu desfaceţi sau sfărâmaţi capsulele decât în cazul în care este dificil să le înghiţiţi (de exemplu, în cazul copiilor).
* Dacă nu puteţi înghiţi capsulele, le puteţi desface şi amesteca pulberea într-un pahar cu apă plată sau suc de mere.
* Dacă sunteţi femeie şi sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă şi încercaţi să deschideţi capsulele, trebuie să manipulaţi cu grijă conţinutul acestora pentru a evita contactul cu pielea sau ochii sau inhalarea. Trebuie să vă spălaţi pe mâini imediat după deschiderea capsulelor.

## Cât timp se administrează Glivec

Luaţi Glivec zilnic atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Glivec decât trebuie**

Dacă aţi luat accidental prea multe capsule, luaţi **imediat** legătura cu medicul dumneavoastră. Puteţi necesita îngrijire medicală. Luaţi ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să luaţi Glivec**

* Dacă uitaţi să luaţi o doză, administraţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape ora pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.
* Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit.
* Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Unele reacţii adverse pot fi grave. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi oricare dintre următoarele:**

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

* creştere rapidă în greutate. Glivec poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).
* semne ale unei infecţii, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulceraţii în gură. Glivec poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* sângerări sau vânătăi care apar în absenţa unui traumatism (când nu v-aţi rănit singur).

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

* durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor tulburări la nivelul inimii).
* tuse, dificultăţi de respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale scăzute).
* greaţă, însoţită de lipsa poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorarea în galben a pielii sau ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* erupţie trecătoare pe piele, înroşirea pielii, însoţită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descuamări ale pielii, febră, pete în relief, apărute pe piele, de culoare roşie sau violet, mâncărime, senzaţie de arsură, erupţie pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
* dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor tulburări gastrointestinale).
* scăderea severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor tulburări la nivelul rinichilor).
* senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor tulburări la nivelul intestinului).
* dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierderea bruscă a stării de conştienţă (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, cum sunt sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
* paloare a pielii, senzaţie de oboseală, senzaţie de lipsă de aer şi urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roşii în sânge).
* dureri la nivelul ochilor sau afectarea vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* amorţirea sau răcirea degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului raynaud).
* umflare bruscă şi înroşirea pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* tulburări ale auzului.
* slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări de ritm cardiac (semne ale modificării cantităţii de potasiu din sânge).
* vânătăi.
* durere la nivelul stomacului, însoţită de greaţă.
* spasme musculare, însoţite de febră, urină de culoare maroniu-roşiatică, durere sau slăbiciune la nivelul muşchilor (semne ale unor probleme musculare).
* dureri pelvine însoţite uneori de greaţă şi vărsături, sângerări vaginale neaşteptate, ameţeli sau stare de leşin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecţiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
* greaţă, scurtarea respiraţiei, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală şi/sau disconfort la nivelul articulaţiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentraţie crescută de potasiu, concentraţie crescută de acid uric şi calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Combinaţie de erupţii trecătoare pe piele, severe şi generalizate, stare de rău, febră, număr crescut al anumitor celule albe din sânge sau colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale icterului), însoţite de respiraţie întretăiată, durere/disconfort în piept, cantitate de urină sever scăzută, senzaţie de sete etc. (semne ale unei reacţii alergice asociată tratamentului).
* Insuficienţă renală cronică.
* Reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Dacă prezentaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai sus, **spuneţi-i imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* durere de cap sau senzaţie de oboseală.
* senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
* erupţii trecătoare pe piele.
* crampe musculare sau dureri la nivelul articulaţiilor, muşchilor sau oaselor în timpul tratamentului cu Glivec sau după ce ați încetat administrarea Glivec.
* tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflarea ochilor.
* creştere în greutate.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

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

* lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* tulburări ale somnului (insomnie).
* secreţie oculară însoţită de mâncărime, înroşire şi tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere înceţoşată.
* sângerări la nivelul nasului.
* durere sau balonare a abdomenului, flatulenţă, arsuri în capul pieptului sau constipaţie.
* mâncărimi.
* cădere accentuată sau rărire a părului.
* senzaţie de amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
* ulceraţii la nivelul gurii.
* dureri ale articulaţiilor însoţită de tumefiere.
  + uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
  + sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
  + bufeuri, frisoane sau transpiraţii în timpul nopţii.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

* înroşirea şi/sau umflarea palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu character de arsură.
* leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* încetinirea creşterii la copii şi adolescenţi.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Glivec**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP.
* A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Glivec**

1. Substanţa activă este mesilatul de imatinib. Fiecare capsulă de Glivec conţine imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
2. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, stearat de magneziu şi dioxid de siliciu coloidal anhidru. Capsula este compusă din gelatină, oxid roşu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172) şi dioxid de titan (E 171). Cerneala de inscripţionare este compusă din oxid roşu de fer (E 172) şi Shellac.

**Cum arată Glivec şi conţinutul ambalajului**

Glivec 100 mg capsule sunt de culoare portocaliu până la portocaliu-gri şi sunt inscripţionate cu „NVR SI”. Capsulele conţin o pulbere de culoare albă până la galbenă.

Este disponibil în ambalaje care conţin 24, 48, 96, 120 sau 180 capsule, dar este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

România

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locala a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 555 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 | **United Kingdom**  Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  Tel: +44 1276 698370 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Glivec 100 mg comprimate filmate**

**Glivec 400 mg comprimate filmate**

imatinib

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Glivec şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Glivec

3. Cum să luaţi Glivec

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Glivec

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Glivec şi pentru ce se utilizează**

Glivec este un medicament care conţine o substanţă activă denumită imatinib. Acest medicament acţionează prin inhibarea creşterii celulelor anormale în cazul bolilor enumerate mai jos. Acestea includ unele tipuri de cancer.

**Glivec este un tratament pentru adulţi, adolescenţi şi copii pentru:**

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

**De asemenea, Glivec este un tratament pentru adulţi pentru:**

- **Sindroamele mielodisplazice/neoplasmele mieloproliferative (SMD/NMP)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

- **Sindromul hipereozinofilic (SHE) şi/sau leucemia eozinofilică cronică (LEC)**. Acestea sunt boli sanguine în care unele celule din sânge (numite eozinofile) încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

- **Tumorile stromale gastrointestinale maligne (GIST)**. GIST este un cancer al stomacului şi intestinelor. Acesta apare din înmulţirea necontrolată a celulelor în ţesuturile secundare ale acestor organe.

- **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Glivec inhibă creşterea acestor celule.

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

Dacă aveţi întrebări cu privire la modul în care acţionează Glivec sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Glivec**

Glivec vă va fi prescris numai de un medic cu experienţă în ceea ce priveşte medicamentele pentru tratamentul cancerelor sanguine sau tumorilor solide.

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Glivec:**

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

Dacă acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră şi nu luaţi Glivec.**

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic, dar nu sunteţi sigur, cereţi sfatul medicului dumneavoastră.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Glivec, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

1. dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme hepatice, renale sau cardiace.
2. dacă luaţi levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
3. dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Glivec 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.
4. Dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Glivec, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselorde sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

Dacă oricare dintre aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, **informaţi-vă medicul înainte să luaţi Glivec.**

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Glivec. 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 **Glivec, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate**.** Glivec poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cuGlivec, medicul dumneavoastră va verifica periodic dacă medicamentul funcţionează. De asemenea, vi se for efectua analize ale sângelui şi vi se va determina în mod periodic greutatea corporală.

**Copii şi adolescenţi**

Glivec este, de asemenea, un tratament pentru copiii cu LGC. Nu există experienţă la copii cu LGC cu vârsta sub 2 ani. Există experienţă limitată la copii cu LLA Ph-pozitiv şi experienţă foarte limitată la copii şi adolescenţi cu SMD/NMP, PDFS, GIST şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Glivec pot avea o creştere mai lentă decât este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizite periodice.

**Glivec împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală (cum este paracetamolul) şi preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acţiunea Glivec, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scade acţiunea Glivec, conducând la creşterea reacţiilor adverse sau făcând Glivec mai puţin eficace. Glivec poate face acelaşi lucru anumitor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea de cheaguri de sânge.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

- Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**-** Glivec nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile ale administrării de Glivec în perioada sarcinii.

1. Femeilor care pot rămâne gravide li se va recomanda utilizarea unei metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

- Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Glivec și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Glivec li se recomandă să discute cu medicul lor.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Vă puteţi simţi ameţit sau somnolent sau puteţi avea vederea înceţoşată în timpul utilizării acestui medicament. Dacă apar astfel de manifestări, nu conduceţi sau nu folosiţi orice unelte sau utilaje până nu vă simţiţi din nou bine.

**3. Cum să luaţi Glivec**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Glivec pentru că aveţi o afecţiune gravă. Glivec vă poate ajuta să trataţi această afecţiune.

Totuşi, luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Este important procedaţi astfel pe întreaga perioadă de timp recomandată de către medicul dumneavoastră sau farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Glivec dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru. Dacă nu puteţi lua medicamentul aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră sau dacă nu simţiţi nevoia să-l mai luaţi, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

## Cât de mult să luaţi din Glivec

**Utilizarea la adulţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Glivec să luaţi.

1. **Dacă sunteţi tratat pentru LGC**

În funcţie de afecţiunea dumneavoastră, doza iniţială uzuală administrată este fie 400 mg, fie 600 mg, **o dată** pe zi:

- **Dacă sunteţi tratat pentru GIST:**

Doza iniţială este 400 mg, administrate **o dată** pe zi.

Pentru LGC şi GIST, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament. Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg, trebuie să administraţi 400 mg dimineaţa şi 400 mg seara.

* **Dacă sunteţi tratat pentru LLA Ph-pozitiv:**

Doza iniţială este de 600 mg, administrate **o dată** pe zi.

* **Dacă sunteţi tratat pentru SMD/NMP:**

Doza iniţială este de 400 mg, administrate **o dată** pe zi.

* **Dacă sunteţi tratat pentru SHE/LEC:**

Doza iniţială este de 100 mg, administrate **o dată** pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide creşterea dozei la 400 mg, administrate **o dată** pe zi, în funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament.

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS:**

Doza este de 800 mg pe zi, administrate sub forma a 400 mg dimineaţa şi 400 mg seara.

A 400 mg dose can be taken either as 1 tablet of 400 mg or 4 tablets of 100 mg.

A 600 mg dose is to be taken as 1 tablet of 400 mg plus 2 tablets of 100 mg.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Glivec să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Glivec va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea corporală şi de înălţimea sa. Doza totală zilnică la copii nu trebuie să depăşească 800 mg la pacienţii cu LGC şi 600 mg la pacienţii cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau alternativ doza zilnică poate fi împărţită în două prize (jumătate dimineaţa şi jumătate seara).

**Când şi cum să luaţi Glivec**

* **Administraţi Glivec în timpul mesei.** Astfel veţi ajuta la evitarea tulburărilor la nivelul stomacului când luaţi Glivec.
* **Înghiţiţi comprimatele întregi cu un pahar mare cu apă.**

Dacă nu puteţi înghiţi comprimatele, puteţi să le dizolvaţi şi amesteca într-un pahar cu apă plată sau suc de mere:

* Beţi aproximativ 50 ml pentru fiecare comprimat de 100 mg sau 200 ml pentru fiecare comprimat de 400 mg.
* Agitaţi cu o lingură până când comprimatele sunt complet dizolvate.
* Odată comprimatul dizolvat, beţi imediat întregul conţinut al paharului. În pahar pot rămâne urme din comprimatele filmate dizolvate.

## Cât timp se administrează Glivec

Luaţi Glivec zilnic atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Glivec decât trebuie**

Dacă aţi luat accidental prea multe comprimate, luaţi **imediat** legătura cu medicul dumneavoastră. Puteţi necesita îngrijire medicală. Luaţi ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să luaţi Glivec**

* Dacă uitaţi să utilizaţi o doză, administraţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi doza uitată.
* Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit.
* Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Unele reacţii adverse pot fi grave. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi oricare dintre următoarele:**

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

* creştere rapidă în greutate. Glivec poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).
* semne ale unei infecţii, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulceraţii în gură. Glivec poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* sângerări sau vânătăi care apar în absenţa unui traumatism (când nu v-aţi rănit singur).

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

* durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor tulburări la nivelul inimii).
* tuse, dificultăţi de respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale scăzute).
* greaţă, însoţită de lipsa poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorarea în galben a pielii sau ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* erupţie trecătoare pe piele, înroşirea pielii, însoţită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descuamări ale pielii, febră, pete în relief, apărute pe piele, de culoare roşie sau violet, mâncărime, senzaţie de arsură, erupţie pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
* dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor tulburări gastrointestinale).
* scăderea severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor tulburări la nivelul rinichilor).
* senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor tulburări la nivelul intestinului).
* dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierderea bruscă a stării de conştienţă (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, cum sunt sângerarea sau umflarea craniului/creierului).
* paloare a pielii, senzaţie de oboseală, senzaţie de lipsă de aer şi urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roşii în sânge).
* dureri la nivelul ochilor sau afectarea vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* amorţirea sau răcirea degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului raynaud).
* umflare bruscă şi înroşirea pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* tulburări ale auzului.
* slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări de ritm cardiac (semne ale modificării cantităţii de potasiu din sânge).
* vânătăi.
* durere la nivelul stomacului, însoţită de greaţă.
* spasme musculare, însoţite de febră, urină de culoare maroniu-roşiatică, durere sau slăbiciune la nivelul muşchilor (semne ale unor probleme musculare).
* dureri pelvine însoţite uneori de greaţă şi vărsături, sângerări vaginale neaşteptate, ameţeli sau stare de leşin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecţiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
* greaţă, scurtarea respiraţiei, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală şi/sau disconfort la nivelul articulaţiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentraţie crescută de potasiu, concentraţie crescută de acid uric şi calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Combinaţie de erupţii trecătoare pe piele, severe şi generalizate, stare de rău, febră, număr crescut al anumitor celule albe din sânge sau colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale icterului), însoţite de respiraţie întretăiată, durere/disconfort în piept, cantitate de urină sever scăzută, senzaţie de sete etc. (semne ale unei reacţii alergice asociată tratamentului).
* Insuficienţă renală cronică.
* Reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Dacă prezentaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai sus, **spuneţi-i imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* durere de cap sau senzaţie de oboseală.
* senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături), diaree sau indigestie.
* erupţii trecătoare pe piele.
* crampe musculare sau dureri la nivelul articulaţiilor, muşchilor sau oaselor în timpul tratamentului cu Glivec sau după ce ați încetat administrarea Glivec.
* tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflarea ochilor.
* creştere în greutate.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

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

* lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* tulburări ale somnului (insomnie).
* secreţie oculară însoţită de mâncărime, înroşire şi tumefiere (conjunctivită), lăcrimare sau vedere înceţoşată.
* sângerări la nivelul nasului.
* durere sau balonare a abdomenului, flatulenţă, arsuri în capul pieptului sau constipaţie.
* mâncărimi.
* cădere accentuată sau rărire a părului.
* senzaţie de amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
* ulceraţii la nivelul gurii.
* dureri ale articulaţiilor însoţită de tumefiere.
  + uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
  + sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
  + bufeuri, frisoane sau transpiraţii în timpul nopţii.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

* înroşirea şi/sau umflarea palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu character de arsură.
* leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* încetinirea creşterii la copii şi adolescenţi.

Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă afectează sever, **spuneţi-i medicului dumneavoastră.**

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Glivec**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP.
* A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Glivec**

1. Substanţa activă este mesilatul de imatinib.
2. Fiecare comprimat de Glivec de 100 g conţine imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
3. Fiecare comprimat de Glivec de 400 g conţine imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
4. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, hipromeloză, stearat de magneziu şi dioxid de siliciu coloidal anhidru.
5. Filmul este compus din oxid roşu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172), macrogol, talc şi hipromeloză.

**Cum arată Glivec şi conţinutul ambalajului**

Glivec 100 mg comprimate filmate sunt de culoare galben foarte închis până la portocaliu-maroniu, rotunde. Sunt inscripţionate cu „NVR” pe o faţă şi cu „SA” şi o linie mediană pe cealaltă faţă.

Glivec 400 mg comprimate filmate sunt de culoare galben foarte închis până la portocaliu-maroniu, ovale. Sunt inscripţionate cu „glivec” pe o faţă.

Glivec 100 mg comprimate filmate este disponibil în ambalaje care conţin 20, 60, 120 sau 180 comprimate.

Glivec 400 mg comprimate filmate este disponibil în ambalaje care conţin 10, 30 sau 90 comprimate.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locala a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 555 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 | **United Kingdom**  Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  Tel: +44 1276 698370 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.