**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Imatinib Actavis 400 mg capsule

**2. COMPOZI**Ţ**IA CALITATIV**ĂŞ**I CANTITATIVĂ**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

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

Imatinib Actavis 100 mg capsule

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

Imatinib Actavis 400 mg capsule

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

Imatinib Actavis 50 mg capsule

Capsulă de dimensiune 3, cu cap de culoare galben deschis şi corp de culoare galben deschis, marcată pe corp cu “50 mg” cu cerneală neagră.

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Capsulă de dimensiune 1, cu cap de culoare portocaliu deschis şi corp de culoare portocaliu deschis, marcată pe corp cu “100 mg” cu cerneală neagră.

Imatinib Actavis 400 mg capsule

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

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Imatinib Actavis este indicat pentru tratamentul

* pacienţilor copii şi adolescenţi 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 copii şi adolescenţi cu LGC Ph+ în fază cronică, după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criza blastică.
* pacienţilor adulţi cu LGC Ph+ 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 boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (PDGF-R).
* pacienţilor adulţi cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1- PDGF-Rα.

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

Imatinib Actavis este indicat pentru

* 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, adolescenţi şi copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe frecvenţele totale de răspuns hematologic şi citogenetic şi pe supravieţuirea fără progresie a LGC, ratele de răspuns hematologice şi citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC şi ratele obiective de răspuns ale pacienţilor adulţi cu PDFS inoperabile şi/sau metastatice. La pacienţii cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei PDGF-R, experienţa utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creşterea duratei de viaţă pentru aceste boli.

**4.2 Doze** s**i mod de administrare**

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

Doze

*Doza în LGC la pacienţii adulţi*

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg/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 imatinib a fost continuat până la progresia bolii. Efectul întreruperii tratamentului după obţinerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

La pacienţii în criză blastică, poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată ca 400 mg de două ori pe zi), în absenţa unor reacţii adverse severe la medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanţe: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţie a răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari, pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei.

*Doza în LGC la copii şi adolescenţi*

La copii, dozele trebuie stabilite în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m2 la copii cu LGC în fază cronică şi în fazele avansate ale LGC (a nu se depăşi doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat ca doză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărţită în două prize – una dimineaţa şi una seara. În prezent, recomandările 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 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 severe neasociate leucemiei sau trombocitopeniei, în următoarele situaţii: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţie a răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari, pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei.

*Doza în LLA Ph+ la pacienţii adulţi*

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

Schema de tratament: Pe baza datelor existente, imatinibul s-a dovedit eficace 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 imatinib poate varia în funcţie de programul de tratament selectat, dar, în general, expuneri prelungite la imatinib au avut rezultate mai bune.

Pentru pacienţii adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, monoterapia cu imatinib 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).

*Doza în MDS/MPD*

Doza recomandată de imatinib este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu MDS/MPD.

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

*Doza în SHE/LEC*

Doza recomandată de imatinib este de 100 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu 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.

*Doza în PDFS*

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

*Ajustarea dozei la apariţia reacţiilor adverse*

*Reacţii adverse non-hematologice*

Dacă în timpul utilizării de imatinib apare o reacţie adversă non-hematologică severă, tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta se remite. 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 imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi valorile serice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulţi, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg, sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii de la 340 la 260 mg/m2/zi.

*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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacţiei adverse severe). |
| MDS/MPD (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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea 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 de imatinib la 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. Tratamentul cu imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la 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 imatinib la doza redusă de 260 mg/m2. |
| Criza blastică în LGC 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 imatinib 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 imatinib 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 imatinib 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 imatinib 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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza de 600 mg.  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/L şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/L, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 400 mg. |
| NAN = număr absolute 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 MDS/MPD, PDFS şi SHE/LEC.

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

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituţie

AST = aspartat aminotransferază

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

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

Mod de administrare

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

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

**4.3 Contraindicaţii**

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

**4.4 Atenţionări si precauţii speciale pentru utilizare**

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacţiunimedicamentoase. Este necesară precauţie atunci când imatinib se administrează concomitent cuinhibitori de proteaze, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeuticîngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, chinidină) 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 imatinib, crescând riscul potenţial de eşec 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 imatinib (vezi pct. 4.5). La aceşti pacienţi trebuie monitorizate cu atenţie concentraţiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

Hepatotoxicitate

Metabolizarea imatinibului se face predominant pe cale hepatică, numai 13% din excreţie realizându-se pe cale renală. La pacienţii cu disfuncţie hepatică (uşoară, moderată sau severă), hemogramele periferice şi valorile serice ale enzimelor 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 leziuni hepatice, inclusiv insuficienţă hepatică şi necroză hepatică, asociate

utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu agenţi chimioterapeutici în doze mari, a fost observată o creştere a reacţiilor adverse hepatice grave. Funcţia hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinib este administrat în asociere cu chimioterapii de asemenea corelate cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.5 şi 4.8).

Retenţie hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC şi trataţi cu imatinib au fost raportate

fenomene de retenţie hidrică severă (efuziune pleurală, 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 măsuri de susţinere şi terapeutice adecvate. În studiile clinice s-a constatat o incidenţă crescută a acestor evenimente la pacienţii vârstnici şi la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă precauţie în cazul pacienţilor 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, iar orice pacient cu semne sau simptome de insuficienţă cardiacă sau renală trebuie evaluat şi tratat.

La pacienţii cu sindrom hipereozinofilic (SHE) şi infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, cazuri izolate de şoc cardiogen/disfuncţie ventriculară stângă au fost asociate cu degranularea celulelor SHE la iniţierea tratamentului cu imatinib. Această afecţiune a fost raportată ca fiind reversibilă după administrarea de corticosteroizi cu acţiune sistemică, luarea unor măsuri de susţinere a circulaţiei 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.

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

Sindrom de liză tumorală

Din cauza posibilităţii apariţiei sindromului de liză tumorală (SLT), anterior iniţierii tratamentului cu imatinib se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative şi tratamentul concentraţiilor plasmatice mari de acid uric (vezi pct. 4.8).

Reactivarea hepatitei B

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

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

Fototoxicitate

Expunerea la lumina solară directă trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fototoxicității asociate cu tratamentul cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum 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 Imatinib Actavis (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient căruia i se administrează Imatinib Actavis, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13 sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Imatinib Actavis nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

La pacienţii trataţi cu imatinib, funcţia hepatică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic.

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 unei concentraţii plasmatice crescute de alfa acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul. 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 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 trataţi cu imatinib (vezi pct. 4.8).

Excipient(ți)

*Sodiu*

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

**4.5 Interacţiuni cu alte produse medicamentoase 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 imatinibului determinând creşterea concentraţiilor sale plasmatice. 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 acesta a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudenţă la administrarea de imatinib concomitent cu inhibitori ai familiei 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) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potenţial riscul de eşec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de rifampicină 600 mg, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a Cmax şi a ASC(0-∞) cu cel puţin 54% şi 74% faţă de valorile corespunzătoare obţinute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienţi cu glioame maligne trataţi cu imatinib în timpul administrării de medicamente antiepileptice inductoare enzimatice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină şi fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparaţie cu pacienţii care nu utilizează MAEIE. Utilizarea concomitentă de rifampicină sau alţi inductori puternici ai CYP3A4 şi imatinib trebuie evitată.

Substanţe active a căror concentraţie plasmatică poate fi modificată de imatinib

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

*In vitro*, imatinib 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 este administrat concomitent cu substraturi ale CYP2D6; cu toate acestea, este necesară prudenţă în cazul utilizării substraturilor CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum este metoprololul. La pacienţii trataţi cu metoprolol trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

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

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

La pacienţii cu tiroidectomie trataţi cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi

redusă când imatinibul este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare,

se recomandă prudenţă. Cu toate acestea, mecanismul interacţiunii observate nu este cunoscut în

prezent.

Există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienţii LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacţiunile medicamentoase dintre imatinib şi alte chimioterapii 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 de L-asparaginază ar putea fi asociată cu hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). De aceea, utilizarea imatinibului în politerapii necesită precauţie specială.

**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 Imatinib Actavis.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informaţii limitate privind distribuţia imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât şi metabolitul său activ se pot distribui în laptele uman. Raportul concentraţie în lapte/concentraţie plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la

0,5 pentru imatinib şi 0,9 pentru metabolit, sugerând o distribuţie mai mare a metabolitului în lapte. Având în vedere concentraţia totală în lapte a imatinibului şi a metabolitului său şi consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de aşteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o

doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu

sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Fertilitatea

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

Rezumatul profilului de siguranţă

Pacienţii cu afecţiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase afecţiuni interferente care pot face dificilă evaluarea cauzei reacţiilor adverse din cauza varietăţii simptomelor corelate cu boala de bază, progresiei acesteia şi administrării concomitente a numeroase medicamente.

În cadrul studiilor clinice asupra LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament 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 efectuate la pacienţii cu GIST, la 4% dintre pacienţi tratamentul cu medicamentul de studiu a fost întrerupt din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament.

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 determinat probabil de boala de bază. În cadrul studiului efectuat 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 locaţia tumorilor gastrointestinale să fi fost sursa sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale şi tumorale pot fi grave şi uneori letale. Cele mai frecvent raportate reacţii adverse determinate de medicament (≥ 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 imatinib.

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu agenţi chimioterapeutici în doze mari la pacienţii cu LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, manifestată sub forma creşterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice 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 și adolescenții cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuşi nu au fost identificate noi aspecte privind siguranţa.

Diferitele reacţii adverse cum sunt pleurezie, ascite, edem pulmonar şi creştere rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub denumirea comună de „retenţie hidrică”. Aceste reacţii adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib 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 cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficienţă cardiacă congestivă şi insuficienţă renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au evidenţiat date specifice de siguranţă.

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 utilizând următoarea

convenţie: 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 frecvență necunoscută* | Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii\* |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| *Cu frecvență necunoscută* | Șoc 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* | Ameţeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie |
| *Mai puţin frecvente* | Migrenă, somnolenţă, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniştite, tremor, hemoragie cerebrală |
| *Rare* | Creştere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică |
| *Cu frecvență 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 frecvență 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, efuziune pericardică |
| *Cu frecvență 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 frecvență necunoscută* | Tromboză/embolie\* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| *Frecvente* | Dispnee, epistaxis, tuse |
| *Mai puţin frecvente* | Efuziune pleurală5, dureri faringolaringiene, faringită |
| *Rare* | Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară |
| *Cu frecvență necunoscută* | Insuficiență respiratorie acută11\*, boală pulmonară interstițială\* |
| **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 inflamatorie intestinală |
| *Cu frecvență necunoscută* | Ileus/obstrucție intestinală\*, perforație 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), decolorarea unghiilor, angioedem, erupţie cutanată veziculară, eritem polimorf,  vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP) |
| *Cu frecvență 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 mialgie, artralgie, dureri osoase10 |
| *Frecvente* | Tumefiere a articulaţiilor |
| *Mai puţin frecvente* | Rigiditate articulară şi musculară |
| *Rare* | Slăbiciune musculară, artrită, rabdomioliză/miopatie |
| *Cu frecvență necunoscută* | Necroză avasculară/necroză la nivelul şoldului\*, întârzierea creşterii la copii\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| *Mai puţin frecvente* | Dureri renale, hematurie, insuficienţă renală acută, creştere a frecvenţei  micţiunilor |
| *Cu frecvență necunoscută* | Insuficiență renală cronică |
| **Tulburări ale aparatului genital şi ale 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, 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 creatinfosfokinazei, 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 imatinibului. 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-FA şi LGC-CB).

5. Efuziunea pleurală a fost raportată 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 asociate 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 imatinib, 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 efectuat 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 fi fost 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 marcantă a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau a bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienţii cu LGC şi a fost controlată în general prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu LGC. La pacienţii cu GIST (studiul B2222), la 6,8% dintre pacienţi au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alanil-aminotransferază) şi creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartat-aminotransferază) la 4,8% dintre pacienţi. Creşterea bilirubinemiei a fost observată la mai puţin de 3% dintre pacienţi.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reactivarea hepatitei B*

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea acestui medicament este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacţie adversă suspectată, prin intermediul sistemului naţional de raportare descris 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 imatinib 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 la diferite valori de doze sunt următoarele:

Adulţi

1200 până la 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 până la 3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): Slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentraţiei plasmatice a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

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

8 până la 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: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE01

Mecanism de acţiune

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

Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă puternic 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 recent prelevate de la pacienţii cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv şi leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

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

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvenţele totale de răspunsuri hematologice şi citogenetice şi supravieţuirea fără progresia bolii. Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor induse de boală sau creşterea perioadei de supravieţuire.

A fost efectuat un studiu amplu, internaţional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienţi cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), aflaţi în faza blastică a bolii. În plus, au fost trataţi copii în două studii de fază I (la pacienţii cu LGC sau cu leucemie acută Ph+), şi într-un studiu de fază II.

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

*Criza blastică mieloidă:* Au fost incluşi 260 pacienţi cu criză blastică mieloidă. Dintre aceştia 95 (37%) fuseseră trataţi anterior cu agenţi chimioterapeutici fie pentru faza accelerată, fie pentru criza blastică („pacienţi trataţi anterior”), în timp ce 165 (63%) nu au fost trataţi („pacienţi netrataţi”). Primii 37 de pacienţi au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul fiind 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, fie ca lipsa dovezilor de leucemie (de exemplu dispariţia blaştilor din măduva hematogenă şi din sânge, însă fără remisie totală în sângele periferic ca în cazul răspunsului complet), fie ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienţi au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienţii netrataţi anterior şi 22% la pacienţii trataţi anterior) (Tabelul 2). 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 medie actuală estimată a supravieţuirii pacienţilor 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 2 Răspunsul în cadrul studiului asupra LGC la adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studiul 0102  date după 38 luni  Criza blastică mieloidă  (n=260) |
| % de pacienţi (IÎ95%) | |
| Răspuns hematologic1  Răspuns hematologic  complet (RHC)  Absenţa semnelor de  leucemie (ASL)  Revenire la faza  cronică (RFC) | 31% (25,2-36,8)  8%  5%  18% |
| Răspuns citogenetic major2  Complet  (Confirmat3) [IÎ 95%]  Parţial | 15% (11,2-20,4)  7%  (2%) [0,6-4,4]  8% |
| **1Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  RHC: În studiul 0102 [NAN ≥ 1,5 x 109/L, număr de plachete ≥ 100 x 109/L, fără blaşti în sânge, blaşti în MH < 5% şi fără boală extramedulară]  ASL Aceleaşi criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 109/L şi număr de plachete ≥ 20 x 109/L  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.  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 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% primind anterior transplant de măduvă osoasă şi 73% chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienţii au fost trataţi cu imatinib în doze de 260 mg/m2/zi (n=5), 340 mg/m2/zi (n=9), 440 mg/m2/zi (n=7) şi 570 mg/m2/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 cu LGC în fază cronică recent diagnosticată sau netratată au fost înrolaţi într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienţii au fost trataţi cu imatinib 340 mg/m2/zi, fără întreruperi în absenţa toxicităţii limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienţii copii 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 imatinib la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (translocaţie 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) al imatinibului comparativ 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 3) 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. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducţie (vezi tabelul 3) au condus 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 3 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 imatinib (340 mg/m2 şi zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducţie. Imatinibul a fost administrat intermitent în cohortele 1‑5, cu o durată a tratamentului mărită şi cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la 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 imatinib (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 4 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 condus, 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 MDS/MPD

Experienţa utilizării imatinibului 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 de imatinib la diferite populaţii de pacienţi care suferă de boli cu potenţial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. Acest studiu a inclus 7 pacienţi cu MDS/MPD care au fost trataţi cu imatinib 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 PDGF-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 imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat imatinib în doză zilnică mediană de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată mediană de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date hematologice, citogenetice și de evaluare moleculară la 22, 9, respectiv 17 dintre cei 23 pacienți înrolați. Dacă se presupune că pacienții pentru care nu sunt disponibile date nu au răspuns la tratament, s-au observat RHC la 20/23 (87%) pacienți, RCC la 9/23 (39,1%) pacienți, respectiv MR la 11/23 (47,8%) pacienți. Când rata de răspuns este calculată la pacienții cu minimum o evaluare validă, rata de răspuns pentru RHC, RCC și MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%), respectiv 11/17 (64,7%).

De asemenea, alţi 24 pacienţi cu MDS/MPD au fost raportaţi în 13 publicaţii. 21 pacienţi au fost trataţi cu imatinib 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 PDGF-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 MDS/MPD cu recombinări ale genei PDGF-R (5 pacienţi din studiul B2225). Aceşti pacienţi au fost trataţi cu imatinib 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 imatinibului la pacienţii fără translocaţie genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienţi copii cu MDS/MPD. În 4 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-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 imatinibului la diferite populaţii de pacienţi care suferă de boli care pun viaţa în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. În acest studiu, 14 pacienţi cu SHE/LEC au fost trataţi cu 100 mg până la 1000 mg imatinib pe zi. Alţi 162 pacienţi cu SHE/LEC, raportaţi în 35 cazuri şi serii de cazuri publicate, au fost trataţi cu imatinib în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalităţile citogenetice au fost evaluate la 117 din populaţia totală de 176 pacienţi. La 61 din aceşti 117 pacienţi, s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1- PDGF-Rα. Alţi patru pacienţi cu SHE au fost identificaţi ca fiind FIP1L1- PDGF-Rα-pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toţi cei 65 pacienţi care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1- PDGF-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, al 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 PDGF-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 PDFS

S-a desfăşurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienţi cu PDFS trataţi zilnic cu 800 mg imatinib. 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 medie 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 imatinib 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 fie cu 400 mg (4 cazuri) sau 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Cinci (5) pacienţi au răspuns, 3 complet şi 2 parţial. Durata medie 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 imatinib.

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 PDGF-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 imatinibului

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

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută medie pentru imatinib este de 98%. A existat o mare variabilitate interindividuală a valorilor ASC ale imatinibului după o doză administrată oral. Atunci când medicamentul se administrează cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbţie a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere 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 în plasmă reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea

a compusului nemodificat.

Imatinibul 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 izoenzimă a citocromului uman P450 care

catalizează biotransformarea imatinibului. Din medicaţia concomitentă posibilă (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 μM) şi fluconazolul (CI50 118 μM) au demonstrat o inhibare a metabolizării imatinibului, care ar putea fi relevantă clinic.

*In vitro*, imatinib s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 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 biotransformarea 5-fluorouracilului, dar a inhibat metabolizarea paclitaxelului ca urmare a 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 nicio interacţiune în cazul administrării concomitente de imatinib fie cu 5-fluorouracil, fie cu paclitaxel.

Eliminare

Pe baza eliminării compusului (compuşilor) după administrarea unei doze orale 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). Imatinib nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în

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 de doze de 25-1000 mg. După administrări repetate în priză unică zilnică, nu s-au observat modificări ale cineticii imatinibului, iar acumularea la starea de echilibru a fost de 1,5-2,5 ori mai mare.

Farmacocinetica 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 din punct de vedere 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 a justifica ajustarea dozei în funcţie de greutate. Sexul nu influenţează cinetica imatinibului.

Farmacocinetica la copii şi adolescenţi

Ca şi la pacienţii adulţi, imatinib 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, respectiv 340 mg/m2/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/zi a evidenţiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea repetată de doze zilnice unice.

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 puternic legat. Clearance-ul imatinibului liber este similar, probabil, 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

concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi o uşoară scădere a concentraţiilor plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor, proteinelor totale şi albuminei la ambele specii. La şobolan nu s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatulului. La câinii trataţi timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate hepatică severă, cu creştere a concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză a canalelor biliare 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 creatininemiei 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 cu durata 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 cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuţe, nu a fost stabilită NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacţii adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă administrată 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* efectuat pe celule de mamifere

(ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberaţie cromozomială) în prezenţa activării

metabolice. Doi produşi intermediari din procesul de metabolizare, 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 cadrul testului 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 administrată la om de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Acest efect nu a fost observat la doze ≤ 20 mg/kg. O reducere uşoară

până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine în cazul dozelor 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 niciun 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 postimplantare semnificativă şi un număr redus de fetuşi vii. Acest efect nu s-a observat la doze ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu cu doze administrate oral la şobolan, privind dezvoltarea pre- şi postnatală, au fost observate scurgeri vaginale de culoare roşie, fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestaţie în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg şi zi. La aceeaşi doză, numărul de fetuşi născuţi morţi, precum şi al celor decedaţi în primele 4 zile de viaţă a fost mai mare. În generaţia F1, la aceeaşi doză, greutatea corporală medie a scăzut 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 F1 nu a fost afectată, în timp ce creşterea numărului de avorturi şi scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg şi zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele cât şi pentru generaţia F1, a fost de 15 mg/kg şi zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

La şobolan, imatinib a fost teratogen atunci când a fost administrat în timpul organogenezei în doze ≥ 100 mg/kg, aproximativ egale cu doza clinică maximă administrată la om de 800 mg/zi, raportată la 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 expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată 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 pediatrice medii, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m2.

Într-un studiu cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la şobolani, administrarea de imatinib în doze de 15, 30 şi 60 mg/kg/zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevităţii masculilor la doze de 60 mg/kg/zi şi a femelelor la ≥ 30 mg/kg/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 modificările 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/zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi şi de 0,4 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m2/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg/zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare şi uretrei, adenocarcinoamele intestinului subţire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne şi maligne ale glandelor suprarenale şi papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg şi zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori sau o dată expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi şi de 1,2 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m2/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg/zi.

Mecanismul şi relevanţa pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la şobolan nu au fost clarificate.

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 simptome de insuficienţă cardiacă la unele animale.

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

*Conţinutul capsulei*

Celuloză microcristalină

Copovidonă

Crospovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Oxid de siliciu coloidal hidrofobic

Oxid de siliciu coloidal anhidru

*Capsula*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

*Cerneală de inscripţionare*

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Soluţie de amoniac

Hidroxid de potasiu

Imatinib Actavis 100 mg capsule

*Conţinutul capsulei*

Celuloză microcristalină

Copovidonă

Crospovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Oxid de siliciu coloidal hidrofobic

Oxid de siliciu coloidal anhidru

*Capsula*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

*Cerneală de inscripţionare*

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Soluţie de amoniac

Hidroxid de potasiu

Imatinib Actavis 400 mg capsule

*Conţinutul capsulei*

Celuloză microcristalină

Copovidonă

Crospovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Oxid de siliciu coloidal hidrofobic

Oxid de siliciu coloidal anhidru

*Capsula*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172

*Cerneală de inscripţionare*

Shellac Glaze-45%

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Soluţie de amoniac 28%

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

**6.4 Precau**t**ii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25ºC.

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

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

Ambalaj cu 30 sau 90 de capsule.

Imatinib Actavis 100 mg capsule

Blister din Al/PVC/Aclar. Un blister conține 8 sau10 capsule.

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

Imatinib Actavis 400 mg capsule

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

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Manipularea de către femeile aflate la vârsta fertilă a capsulelor deschise

Deoarece studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere iar riscul potenţial asupra fătului este necunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă care deschid capsule trebuie sfătuite să manipuleze cu precauţie conţinutul acestora şi să evite contactul cu pielea şi ochii sau inhalarea (vezi pct. 4.6). Mâinile trebuie spălate imediat după manipularea capsulelor deschise.

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

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

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islanda

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

Imatinib Actavis 50 mg capsule

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg capsule

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg capsule

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

Data primei autorizări: 17 aprilie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

**2. COMPOZI**Ţ**IA CALITATIV**ĂŞ**I CANTITATIVĂ**

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

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

*Excipienţi cu efect cunoscut:*

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

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

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

*Excipienţi cu efect cunoscut:*

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, cu diametru de 9,2 mm, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o faţă şi cu “36” şi linie mediană pe cealaltă faţă.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de formă ovală, biconvexă, 18,6x6,6 mm, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o faţă şi cu “37” şi linie mediană pe cealaltă faţă.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Imatinib Actavis este indicat pentru tratamentul

* pacienţilor copii şi adolescenţi 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 copii şi adolescenţi cu LGC Ph+ în fază cronică, după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criza blastică.
* pacienţilor adulţi cu LGC Ph+ 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 boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (PDGF-R).
* pacienţilor adulţi cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1- PDGF-Rα.

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

Imatinib Actavis este indicat pentru

* 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, adolescenţi şi copii, eficacitatea imatinibului se bazează pe frecvenţele totale de răspuns hematologic şi citogenetic şi pe supravieţuirea fără progresie a LGC, ratele de răspuns hematologice şi citogenetice în LLA Ph+, MDS/MPD, ratele de răspuns hematologice în SHE/LEC şi ratele obiective de răspuns ale pacienţilor adulţi cu PDFS inoperabile şi/sau metastatice. La pacienţii cu MDS/MPD asociate recombinărilor genei PDGF-R, experienţa utilizării imatinibului este foarte limitată (vezi pct. 5.1). Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic sau creşterea duratei de viaţă pentru aceste boli.

**4.2 Doze** s**i mod de administrare**

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

Doze

*Doza în LGC la pacienţii adulţi*

Doza recomandată de imatinib este de 600 mg/zi pentru pacienţii adulți 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 imatinib a fost continuat până la progresia bolii. Efectul întreruperii tratamentului după obţinerea unui răspuns citogenetic complet nu a fost investigat.

La pacienţii în criză blastică, poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 600 mg până la maximum 800 mg (administrată ca 400 mg de două ori pe zi), în absenţa unor reacţii adverse severe la medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanţe: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţie a răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari, pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei.

*Doza în LGC la copii şi adolescenţi*

La copii, dozele trebuie stabilite în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m2). Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m2 la copii cu LGC în fază cronică şi în fazele avansate ale LGC (a nu se depăşi doza totală de 800 mg). Tratamentul poate fi administrat ca doză zilnică unică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărţită în două prize – una dimineaţa şi una seara. În prezent, recomandările 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 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 severe neasociate leucemiei sau trombocitopeniei, în următoarele situaţii: progresie a bolii (oricând); lipsă a unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament; lipsă a unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament; sau dispariţie a răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior. Având în vedere potenţialul de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la doze mai mari, pacienţii trebuie atent monitorizaţi după creşterea dozei.

*Doza în LLA Ph+ la pacienţii adulţi*

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

Schema de tratament: Pe baza datelor existente, imatinibul s-a dovedit eficace 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 imatinib poate varia în funcţie de programul de tratament selectat, dar, în general, expuneri prelungite la imatinib au avut rezultate mai bune.

Pentru pacienţii adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, monoterapia cu imatinib 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).

*Doza în MDS/MPD*

Doza recomandată de imatinib este de 400 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu MDS/MPD.

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

*Doza în SHE/LEC*

Doza recomandată de imatinib este de 100 mg pe zi pentru pacienţii adulţi cu 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.

*Doza în PDFS*

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

*Ajustarea dozei la apariţia reacţiilor adverse*

*Reacţii adverse non-hematologice*

Dacă în timpul utilizării de imatinib apare o reacţie adversă non-hematologică severă, tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta se remite. 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 imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi valorile serice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat cu o doză zilnică redusă. La adulţi, doza trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg, sau de la 800 mg la 600 mg, iar la copii de la 340 la 260 mg/m2/zi.

*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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacţiei adverse severe). |
| MDS/MPD (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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea 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 de imatinib la 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. Tratamentul cu imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la 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 imatinib la doza redusă de 260 mg/m2. |
| Criza blastică în LGC 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 imatinib 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 imatinib 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 imatinib 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 imatinib 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. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 109/L şi numărul plachetelor ≥ 75 x 109/L.  2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza de 600 mg.  3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 109/L şi/sau numărul plachetelor < 50 x 109/L, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea de imatinib la doza redusă de 400 mg. |
| NAN = număr absolute 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 MDS/MPD, PDFS şi SHE/LEC.

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

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

LSVN = limita superioară a valorii normale pentru respectiva instituţie

AST = aspartat aminotransferază

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

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

Mod de administrare

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

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

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

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

**4.3 Contraindicaţii**

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

Hipersensibilitate la soia sau la alune.

**4.4 Atenţionări si precauţii speciale pentru utilizare**

Atunci când imatinib se administrează concomitent cu alte medicamente, sunt posibile interacţiunimedicamentoase. Este necesară precauţie atunci când imatinib se administrează concomitent cuinhibitori de proteaze, antifungice azolice, anumite macrolide (vezi pct. 4.5), substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeuticîngust (de exemplu, ciclosporină, pimozidă, tacrolimus, sirolimus, ergotamină, diergotamină, fentanil, alfentanil, terfenadină, bortezomib, docetaxel, chinidină) 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 imatinib, crescând riscul potenţial de eşec 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 imatinib (vezi pct. 4.5). La aceşti pacienţi trebuie monitorizate cu atenţie concentraţiile hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

Hepatotoxicitate

Metabolizarea imatinibului se face predominant pe cale hepatică, numai 13% din excreţie realizându-se pe cale renală. La pacienţii cu disfuncţie hepatică (uşoară, moderată sau severă), hemogramele periferice şi valorile serice ale enzimelor 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 leziuni hepatice, inclusiv insuficienţă hepatică şi necroză hepatică, asociate

utilizării de imatinib. Atunci când imatinib este administrat în asociere cu agenţi chimioterapeutici în doze mari, a fost observată o creştere a reacţiilor adverse hepatice grave. Funcţia hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinib este administrat în asociere cu chimioterapii de asemenea corelate cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.5 şi 4.8).

Retenţie hidrică

La aproximativ 2,5% dintre pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC şi trataţi cu imatinib au fost raportate

fenomene de retenţie hidrică severă (efuziune pleurală, 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 măsuri de susţinere şi terapeutice adecvate. În studiile clinice s-a constatat o incidenţă crescută a acestor evenimente la pacienţii vârstnici şi la cei cu antecedente de boală cardiacă. De aceea, se recomandă precauţie în cazul pacienţilor 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, iar orice pacient cu semne sau simptome de insuficienţă cardiacă sau renală trebuie evaluat şi tratat.

La pacienţii cu sindrom hipereozinofilic (SHE) şi infiltrare ocultă a celulelor SHE la nivelul miocardului, cazuri izolate de şoc cardiogen/disfuncţie ventriculară stângă au fost asociate cu degranularea celulelor SHE la iniţierea tratamentului cu imatinib. Această afecţiune a fost raportată ca fiind reversibilă după administrarea de corticosteroizi cu acţiune sistemică, luarea unor măsuri de susţinere a circulaţiei 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.

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

Sindrom de liză tumorală

Din cauza posibilităţii apariţiei sindromului de liză tumorală (SLT), anterior iniţierii tratamentului cu imatinib se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative şi tratamentul concentraţiilor plasmatice mari de acid uric (vezi pct. 4.8).

Reactivarea hepatitei B

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

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

Fototoxicitate

Expunerea la lumina solară directă trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fototoxicității asociate cu tratamentul cu imatinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri precum 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 Imatinib Actavis (vezi pct. 4.8). Dacă, la un pacient căruia i se administrează Imatinib Actavis, apar date de laborator sau date clinice asociate cu MAT, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o evaluare atentă privind depistarea MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valorile anticorpilor anti-ADAMTS13 sunt crescute, asociate cu o activitate scăzută a ADAMTS13, tratamentul cu Imatinib Actavis nu trebuie reluat.

Analize de laborator

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

La pacienţii trataţi cu imatinib, funcţia hepatică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic.

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 unei concentraţii plasmatice crescute de alfa acid glicoproteină (AGP), o proteină care leagă imatinibul. 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 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 trataţi cu imatinib (vezi pct. 4.8).

Exicipienţi

*Lecitină (din soia)*

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

*Sodiu*

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

**4.5 Interacţiuni cu alte produse medicamentoase 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 imatinibului determinând creşterea concentraţiilor sale plasmatice. 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 acesta a fost administrat concomitent cu o doză unică de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4). Este necesară prudenţă la administrarea de imatinib concomitent cu inhibitori ai familiei 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) pot reduce semnificativ expunerea la imatinib, crescând potenţial riscul de eşec al tratamentului. Tratamentul anterior cu doze repetate de rifampicină 600 mg, urmat de administrarea unei doze unice de imatinib 400 mg a determinat o scădere a Cmax şi a ASC(0-∞) cu cel puţin 54% şi 74% faţă de valorile corespunzătoare obţinute în lipsa tratamentului cu rifampicină. Rezultate similare au fost observate la pacienţi cu glioame maligne trataţi cu imatinib în timpul administrării de medicamente antiepileptice inductoare enzimatice (MAEIE) cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină şi fenitoină. Valoarea ASC pentru imatinib a scăzut cu 73% în comparaţie cu pacienţii care nu utilizează MAEIE. Utilizarea concomitentă de rifampicină sau alţi inductori puternici ai CYP3A4 şi imatinib trebuie evitată.

Substanţe active a căror concentraţie plasmatică poate fi modificată de imatinib:

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

*In vitro*, imatinib 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 este administrat concomitent cu substraturi ale CYP2D6; cu toate acestea, este necesară prudenţă în cazul utilizării substraturilor CYP2D6 cu indice terapeutic îngust, cum este metoprololul. La pacienţii trataţi cu metoprolol trebuie avută în vedere monitorizarea clinică.

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

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

La pacienţii cu tiroidectomie trataţi cu levotiroxină, expunerea plasmatică la levotiroxină poate fi

redusă când imatinibul este administrat concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4). Prin urmare,

se recomandă prudenţă. Cu toate acestea, mecanismul interacţiunii observate nu este cunoscut în

prezent.

Există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea concomitentă de imatinib cu chimioterapice la pacienţii LLA Ph+ (vezi pct. 5.1), dar interacţiunile medicamentoase dintre imatinib şi alte chimioterapii 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 de L-asparaginază ar putea fi asociată cu hepatotoxicitate crescută (vezi pct. 4.8). De aceea, utilizarea imatinibului în politerapii necesită precauţie specială.

**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 Imatinib Actavis.

Sarcina

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

Alăptarea

La om, există informaţii limitate privind distribuţia imatinibului în lapte. Studiile efectuate la două femei care alăptau au arătat că atât imatinibul, cât şi metabolitul său activ se pot distribui în laptele uman. Raportul concentraţie în lapte/concentraţie plasmatică studiat la un singur pacient a fost stabilit la

0,5 pentru imatinib şi 0,9 pentru metabolit, sugerând o distribuţie mai mare a metabolitului în lapte. Având în vedere concentraţia totală în lapte a imatinibului şi a metabolitului său şi consumul zilnic maxim de lapte al sugarilor, este de aşteptat ca expunerea totală să fie mică (aproximativ 10% dintr-o

doză terapeutică). Cu toate acestea, deoarece efectele expunerii sugarului la doze mici de imatinib nu

sunt cunoscute, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului cu Imatinib Actavis.

Fertilitatea

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

Rezumatul profilului de siguranţă

Pacienţii cu afecţiuni maligne în stadii avansate pot prezenta numeroase afecţiuni interferente care pot face dificilă evaluarea cauzei reacţiilor adverse din cauza varietăţii simptomelor corelate cu boala de bază, progresiei acesteia şi administrării concomitente a numeroase medicamente.

În cadrul studiilor clinice asupra LGC, întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament 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 efectuate la pacienţii cu GIST, la 4% dintre pacienţi tratamentul cu medicamentul de studiu a fost întrerupt din cauza reacţiilor adverse determinate de medicament.

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 determinat probabil de boala de bază. În cadrul studiului efectuat 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 locaţia tumorilor gastrointestinale să fi fost sursa sângerărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Sângerările gastrointestinale şi tumorale pot fi grave şi uneori letale. Cele mai frecvent reportate reacţii adverse determinate de medicament (≥ 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 imatinib.

Atunci când imatinib a fost administrat în asociere cu agenţi chimioterapeutici în doze mari la pacienţii cu LLA Ph+, s-a observat toxicitate hepatică tranzitorie, manifestată sub forma creşterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice 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 și adolescenții cu LLA Ph+ este foarte limitată; totuşi nu au fost identificate noi aspecte privind siguranţa.

Diferitele reacţii adverse cum sunt pleurezie, ascite, edem pulmonar şi creştere rapidă în greutate, cu sau fără edem superficial pot fi descrise sub denumirea comună de „retenţie hidrică”. Aceste reacţii adverse pot fi controlate de obicei prin întreruperea temporară a tratamentului cu imatinib 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 cu un istoric clinic complex de pleurezie, insuficienţă cardiacă congestivă şi insuficienţă renală au decedat. Studiile clinice efectuate la copii nu au evidenţiat date specifice de siguranţă.

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 utilizând următoarea

convenţie: 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 prezentate în Tabelul 1 au la bază principalele studii de

înregistrare.

**Tabelul 1 Rezumat sub formă de tablet al reacțiilor 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 frecvență necunoscută* | Hemoragie la nivelul tumorii/necroză la nivelul tumorii\* |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| *Cu frecvență necunoscută* | Șoc 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* | Ameţeli, parestezie, tulburări ale gustului, hipoestezie |
| *Mai puţin frecvente* | Migrenă, somnolenţă, sincopă, neuropatie periferică, afectare a memoriei, sciatică, sindromul picioarelor neliniştite, tremor, hemoragie cerebrală |
| *Rare* | Creştere a presiunii intracraniene, convulsii, nevrită optică |
| *Cu frecvență 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 frecvență 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, efuziune pericardică |
| *Cu frecvență 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 frecvență necunoscută* | Tromboză/embolie\* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| *Frecvente* | Dispnee, epistaxis, tuse |
| *Mai puţin frecvente* | Efuziune pleurală5, dureri faringolaringiene, faringită |
| *Rare* | Dureri pleuritice, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară, hemoragie pulmonară |
| *Cu frecvență necunoscută* | Insuficiență respiratorie acută11\*, boală pulmonară interstițială\* |
| **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 inflamatorie intestinală |
| *Cu frecvență 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), decolorarea unghiilor, angioedem, erupţie cutanată veziculară, eritem polimorf,  vasculită leucocitoclastică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP) |
| *Cu frecvență 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 frecvență necunoscută* | Necroză avasculară/necroză la nivelul şoldului\*, întârzierea creşterii la copii\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| *Mai puţin frecvente* | Dureri renale, hematurie, insuficienţă renală acută, creştere a frecvenţei  micţiunilor |
| *Cu frecvență necunoscută* | Insuficienţă renală cronică |
| **Tulburări ale aparatului genital şi ale 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, 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 creatinfosfokinazei, 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 imatinibului. 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-FA şi LGC-CB).

5. Efuziunea pleurală a fost raportată 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 asociate 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 imatinib, 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 efectuat 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 fi fost 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 marcantă a valorilor serice ale transaminazelor (< 5%) sau a bilirubinemiei (< 1%) a fost observată la pacienţii cu LGC şi a fost controlată în general prin scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (durata mediană a acestor episoade a fost de aproximativ o săptămână). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza valorilor anormale ale analizelor hepatice de laborator la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu LGC. La pacienţii cu GIST (studiul B2222), la 6,8% dintre pacienţi au fost observate creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (alanil-aminotransferază) şi creşteri de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale AST (aspartat-aminotransferază) la 4,8% dintre pacienţi. Creşterea bilirubinemiei a fost observată la mai puţin de 3% dintre pacienţi.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reactivarea hepatitei B*

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea acestui medicament este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacţie adversă suspectată, prin intermediul sistemului naţional de raportare descris 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 imatinib 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 la diferite valori de doze sunt următoarele:

Adulţi

1200 până la 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 până la 3200 mg (maxim 3200 mg zilnic timp de 6 zile): Slăbiciune, mialgie, valoare crescută a concentraţiei plasmatice a creatinfosfokinazei, valoare crescută a bilirubinemiei, dureri gastrointestinale.

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

8 până la 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: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE01

Mecanism de acţiune

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

Efecte farmacodinamice

Imatinibul este un inhibitor de protein-tirozinkinază care inhibă puternic 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 recent prelevate de la pacienţii cu LGC cu cromozom

Philadelphia pozitiv şi leucemie limfoblastică acută (LLA).

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

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

Studii clinice în leucemia granulocitară cronică

Eficacitatea imatinibului are la bază frecvenţele totale de răspunsuri hematologice şi citogenetice şi supravieţuirea fără progresia bolii. Nu există studii clinice controlate care să demonstreze un beneficiu clinic, cum ar fi ameliorarea simptomelor induse de boală sau creşterea perioadei de supravieţuire.

A fost efectuat un studiu amplu, internaţional, deschis, necontrolat, de fază II, la pacienţi cu LGC cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), aflaţi în faza blastică a bolii. În plus, au fost trataţi copii în două studii de fază I (la pacienţii cu LGC sau cu leucemie acută Ph+), şi într-un studiu de fază II.

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

*Criza blastică mieloidă:* Au fost incluşi 260 pacienţi cu criză blastică mieloidă. Dintre aceştia 95 (37%) fuseseră trataţi anterior cu agenţi chimioterapeutici fie pentru faza accelerată, fie pentru criza blastică („pacienţi trataţi anterior”), în timp ce 165 (63%) nu au fost trataţi („pacienţi netrataţi”). Primii 37 de pacienţi au început tratamentul cu o doză de 400 mg, ulterior protocolul fiind 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, fie ca lipsa dovezilor de leucemie (de exemplu dispariţia blaştilor din măduva hematogenă şi din sânge, însă fără remisie totală în sângele periferic ca în cazul răspunsului complet), fie ca revenire la faza cronică a LGC. În acest studiu, 31% dintre pacienţi au realizat un răspuns hematologic (36% la pacienţii netrataţi anterior şi 22% la pacienţii trataţi anterior) (Tabelul 2). 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 medie actuală estimată a supravieţuirii pacienţilor 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 2 Răspunsul în cadrul studiului asupra LGC la adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studiul 0102  date după 38 luni  Criza blastică mieloidă  (n=260) |
| % de pacienţi (IÎ95%) | |
| Răspuns hematologic1  Răspuns hematologic  complet (RHC)  Absenţa semnelor de  leucemie (ASL)  Revenire la faza  cronică (RFC) | 31% (25,2-36,8)  8%  5%  18% |
| Răspuns citogenetic major2  Complet  (Confirmat3) [IÎ 95%]  Parţial | 15% (11,2-20,4)  7%  (2%) [0,6-4,4]  8% |
| **1Criteriile pentru răspunsul hematologic (toate răspunsurile trebuie confirmate după ≥ 4 săptămâni):**  RHC: În studiul 0102 [NAN ≥ 1,5 x 109/L, număr de plachete ≥ 100 x 109/L, fără blaşti în sânge, blaşti în MH < 5% şi fără boală extramedulară]  ASL Aceleaşi criterii ca pentru RHC, dar NAN ≥ 1 x 109/L şi număr de plachete ≥ 20 x 109/L  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.  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 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% primind anterior transplant de măduvă osoasă şi 73% chimioterapie cu mai multe medicamente. Pacienţii au fost trataţi cu imatinib în doze de 260 mg/m2/zi (n=5), 340 mg/m2/zi (n=9), 440 mg/m2/zi (n=7) şi 570 mg/m2/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 cu LGC în fază cronică recent diagnosticată sau netratată au fost înrolaţi într-un studiu de fază II, deschis, multicentric, fără comparator. Pacienţii au fost trataţi cu imatinib 340 mg/m2/zi, fără întreruperi în absenţa toxicităţii limitante de doză. Tratamentul cu imatinib induce un răspuns rapid la pacienţii copii 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 imatinib la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (translocaţie 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) al imatinibului comparativ 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 3) 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. Imatinibul în asociere cu chimioterapie de inducţie (vezi tabelul 3) au condus 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 3 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 imatinib (340 mg/m2 şi zi) în asociere cu chimioterapie intensivă după terapia de inducţie. Imatinibul a fost administrat intermitent în cohortele 1‑5, cu o durată a tratamentului mărită şi cu începerea mai devreme a administrării imatinib de la o cohortă la alta; la cohorta 1 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai redusă, iar la cohorta 5 s-a administrat schema terapeutică cu intensitatea cea mai mare (cel mai mare număr de zile, cu administrarea zilnică continuă a dozei de imatinib în timpul primelor cicluri de chimioterapie). Expunerea precoce continuă zilnică la imatinib în decursul tratamentului asociat cu chimioterapia la 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 imatinib (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 4 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 condus, 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 MDS/MPD

Experienţa utilizării imatinibului 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 de imatinib la diferite populaţii de pacienţi care suferă de boli cu potenţial letal asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. Acest studiu a inclus 7 pacienţi cu MDS/MPD care au fost trataţi cu imatinib 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 PDGF-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 imatinib. Celor 23 pacienți înrolați în acest registru li s-a administrat imatinib c în doză zilnică mediană de 264 mg (interval de doze: de la 100 mg la 400 mg) pentru o durată mediană de 7,2 ani (interval 0,1 la 12,7 ani). Dată fiind natura observațională a acestui registru, au fost disponibile date hematologice, citogenetice și de evaluare moleculară la 22, 9, respectiv 17 dintre cei 23 pacienți înrolați. Dacă se presupune că pacienții pentru care nu sunt disponibile date nu au răspuns la tratament, s-au observat RHC la 20/23 (87%) pacienți, RCC la 9/23 (39,1%) pacienți, respectiv MR la 11/23 (47,8%) pacienți. Când rata de răspuns este calculată la pacienții cu minimum o evaluare validă, rata de răspuns pentru RHC, RCC și MR a fost de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%), respectiv 11/17 (64,7%).

De asemenea, alţi 24 pacienţi cu MDS/MPD au fost raportaţi în 13 publicaţii. 21 pacienţi au fost trataţi cu imatinib 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 PDGF-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 MDS/MPD cu recombinări ale genei PDGF-R (5 pacienţi din studiul B2225). Aceşti pacienţi au fost trataţi cu imatinib 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 imatinibului la pacienţii fără translocaţie genetică nu a dus la nicio ameliorare.

Nu există studii controlate efectuate la pacienţi copii cu MDS/MPD. În 4 publicaţii au fost raportaţi cinci (5) pacienţi cu MDS/MPD asociate cu rearanjamente ale genelor PDGF-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 imatinibului la diferite populaţii de pacienţi care suferă de boli care pun viaţa în pericol asociate tirozin-kinazelor proteice Abl, Kit sau PDGF-R. În acest studiu, 14 pacienţi cu SHE/LEC au fost trataţi cu 100 mg până la 1000 mg imatinib pe zi. Alţi 162 pacienţi cu SHE/LEC, raportaţi în 35 cazuri şi serii de cazuri publicate, au fost trataţi cu imatinib în doze de 75 mg până la 800 mg pe zi. Anormalităţile citogenetice au fost evaluate la 117 din populaţia totală de 176 pacienţi. La 61 din aceşti 117 pacienţi, s-a identificat kinaza de fuziune FIP1L1- PDGF-Rα. Alţi patru pacienţi cu SHE au fost identificaţi ca fiind FIP1L1- PDGF-Rα-pozitivi în alte 3 rapoarte publicate. Toţi cei 65 pacienţi care au prezentat kinaza de fuziune FIP1L1- PDGF-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, al 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 PDGF-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 PDFS

S-a desfăşurat un studiu clinic (studiu B2225) de fază II, deschis, multicentric, care a inclus 12 pacienţi cu PDFS trataţi zilnic cu 800 mg imatinib. 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 medie 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 imatinib 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 fie cu 400 mg (4 cazuri) sau 800 mg (1 caz) imatinib pe zi. Cinci (5) pacienţi au răspuns, 3 complet şi 2 parţial. Durata medie 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 imatinib.

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 PDGF-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 imatinibului

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

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută medie pentru imatinib este de 98%. A existat o mare variabilitate interindividuală a valorilor ASC ale imatinibului după o doză administrată oral. Atunci când medicamentul se administrează cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbţie a imatinibului a prezentat o reducere minimă (scădere 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 în plasmă reprezintă numai 16% din ASC a imatinibului. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului N-demetilat este similară cu cea

a compusului nemodificat.

Imatinibul 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 izoenzimă a citocromului uman P450 care

catalizează biotransformarea imatinibului. Din medicaţia concomitentă posibilă (acetaminofen, aciclovir, alopurinol, amfotericină, citarabină, eritromicină, fluconazol, hidroxiuree, norfloxacină, penicilină V) numai eritromicina (CI50 50 μM) şi fluconazolul (CI50 118 μM) au demonstrat o inhibare a metabolizării imatinibului, care ar putea fi relevantă clinic.

*In vitro*, imatinib s-a dovedit a fi un inhibitor competitiv al substraturilor marker pentru CYP2C9, CYP2D6 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 biotransformarea 5-fluorouracilului, dar a inhibat metabolizarea paclitaxelului ca urmare a 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 nicio interacţiune în cazul administrării concomitente de imatinib fie cu 5-fluorouracil, fie cu paclitaxel.

Eliminare

Pe baza eliminării compusului (compuşilor) după administrarea unei doze orale 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). Imatinib nemetabolizat a reprezentat 25% din doză (5% în urină, 20% în

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 de doze de 25-1000 mg. După administrări repetate în priză unică zilnică, nu s-au observat modificări ale cineticii imatinibului, iar acumularea la starea de echilibru a fost de 1,5-2,5 ori mai mare.

Farmacocinetica 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 din punct de vedere 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 a justifica ajustarea dozei în funcţie de greutate. Sexul nu influenţează cinetica imatinibului.

Farmacocinetica la copii şi adolescenţi

Ca şi la pacienţii adulţi, imatinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienţii copii şi adolescenţi din ambele studii, de fază I şi fază II. La copii, administrarea unor doze de 260, respectiv 340 mg/m2/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/zi a evidenţiat o acumulare a medicamentului de 1,7 ori după administrarea repetată de doze zilnice unice.

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 puternic legat. Clearance-ul imatinibului liber este similar, probabil, 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

concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi o uşoară scădere a concentraţiilor plasmatice ale colesterolului,

trigliceridelor, proteinelor totale şi albuminei la ambele specii. La şobolan nu s-au observat modificări

histopatologice la nivelul ficatulului. La câinii trataţi timp de 2 săptămâni s-a observat o toxicitate

hepatică severă, cu creştere a concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, necroză hepatocelulară, necroză a canalelor biliare 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 creatininemiei 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 cu durata 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 cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuţe, nu a fost stabilită NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacţii adverse) la doza cea mai mică de 15 mg/kg, aproximativ o treime din doza maximă administrată 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* efectuat pe celule de mamifere

(ovar de hamster chinezesc) pentru clastogeneză (aberaţie cromozomială) în prezenţa activării

metabolice. Doi produşi intermediari din procesul de metabolizare, 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 cadrul testului 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 administrată la om de 800 mg pe zi, raportată la suprafaţa corporală. Acest efect nu a fost observat la doze ≤ 20 mg/kg. O reducere uşoară

până la moderată a spermatogenezei a fost observată, de asemenea, la câine în cazul dozelor 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 niciun 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 postimplantare semnificativă şi un număr redus de fetuşi vii. Acest efect nu s-a observat la doze ≤ 20 mg/kg.

Într-un studiu cu doze administrate oral la şobolan, privind dezvoltarea pre- şi postnatală, au fost observate scurgeri vaginale de culoare roşie, fie în ziua 14, fie în ziua 15 de gestaţie în grupul tratat cu doza de 45 mg/kg şi zi. La aceeaşi doză, numărul de fetuşi născuţi morţi, precum şi al celor decedaţi în primele 4 zile de viaţă a fost mai mare. În generaţia F1, la aceeaşi doză, greutatea corporală medie a scăzut 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 F1 nu a fost afectată, în timp ce creşterea numărului de avorturi şi scăderea numărului de pui viabili a fost observată la doza de 45 mg/kg şi zi. Doza la care nu se observă efect toxic (NOEL), atât pentru femele cât şi pentru generaţia F1, a fost de 15 mg/kg şi zi (o pătrime din doza maximă administrată la om de 800 mg).

La şobolan, imatinib a fost teratogen atunci când a fost administrat în timpul organogenezei în doze ≥ 100 mg/kg, aproximativ egale cu doza clinică maximă administrată la om de 800 mg/zi, raportată la 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 expunerea pediatrică medie, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată 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 pediatrice medii, când s-a administrat cea mai mare doză recomandată de 340 mg/m2.

Într-un studiu cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la şobolani, administrarea de imatinib în doze de 15, 30 şi 60 mg/kg/zi a determinat o scădere semnificativă statistic a longevităţii masculilor la doze de 60 mg/kg/zi şi a femelelor la ≥ 30 mg/kg/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 modificările 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/zi, reprezentând aproximativ de 0,5 sau 0,3 ori expunerea zilnică umană (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi şi de 0,4 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m2/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 15 mg/kg/zi. Adenomul/carcinomul renal, papilomul vezicii urinare şi uretrei, adenocarcinoamele intestinului subţire, adenoamele glandelor paratiroidiene, tumorile medulare benigne şi maligne ale glandelor suprarenale şi papiloamele/carcinoamele gastrice non-glandulare au fost observate la doze de 60 mg/kg şi zi, reprezentând aproximativ de 1,7 ori sau o dată expunerea zilnică la om sau o expunere aproximativ egală cu expunerea zilnică la om (pe baza ASC) la doza de 400 mg/zi, respectiv doza de 800 mg/zi şi de 1,2 ori expunerea zilnică la copii (pe baza ASC) la doza de 340 mg/m2/zi. Doza la care nu s-a observat nici un efect toxic (NOEL) a fost de 30 mg/kg/zi.

Mecanismul şi relevanţa pentru om a acestor rezultate din studiul de carcinogenitate efectuat la şobolan nu au fost clarificate.

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 simptome de insuficienţă cardiacă la unele animale.

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Celuloză microcristalină

Copovidonă

Crospovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Oxid de siliciu coloidal hidrofobic

Oxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Alcool polivinilic parţial hidrolizat

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roşu de fer (E172)

Lecitină (din soia) (E322)

Gumă de xantan (E415)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

2 ani

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

21 de luni

**6.4 Precau**t**ii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC.

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

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

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

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

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

Ambalaj cu 10, 30, 60 sau 90 comprimate filmate.

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

**6.6 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**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islanda

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

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Data primei autorizări: 17 aprilie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <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 CU PRIVIRE LA SIGURANŢA ŞI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
Bd. Ion Mihalache, Sector 1  
RO-011171 Bucureşti  
România

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

* **Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

La momentul acordării autorizaţiei de punere pe piaţă, nu este necesară depunerea de RPAS privind siguranţa pentru acest medicament. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune însă pentru acest medicament RPAS privind siguranţa dacă medicamentul este inclus în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD ) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA SIGURANŢA ŞI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

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

Nu este cazul.

**ANEXA III**

**INFORMAŢII PRIVIND ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. INFORMAŢII PRIVIND ETICHETAREA

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

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

imatinib

**2. DENUMIREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

30 de capsule

90 de capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CǍILE) 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. ALTǍ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALǍ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

A se utiliza conform indicaţiilor medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/13/825/001 30 capsule

EU/1/13/825/002 90 capsule

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 50 mg

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

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

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

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 50 mg capsule

imatinib

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

[Actavis logo]

**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**

Imatinib Actavis 100 mg capsule

imatinib

**2. DENUMIREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

24 de capsule

48 de capsule

60 de capsule

96 de capsule

120 de capsule

180 de capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CǍILE) 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. ALTǍ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALǍ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

A se utiliza conform indicaţiilor medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/13/825/003 24 capsule

EU/1/13/825/004 48 capsule

EU/1/13/825/019 60 capsule

EU/1/13/825/005 96 capsule

EU/1/13/825/006 120 capsule

EU/1/13/825/007 180 capsule

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

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

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

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

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 100 mg capsule

imatinib

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

[Actavis logo]

**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**

Imatinib Actavis 400 mg capsule

imatinib

**2. DENUMIREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

10 capsule

30 de capsule

60 de capsule

90 de capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CǍILE) 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. ALTǍ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALǍ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

A se utiliza conform indicaţiilor medicului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

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

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

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

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 400 mg capsule

imatinib

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

[Actavis logo]

**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**

Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate

imatinib

**2. DENUMIREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lecitină (din soia) (E322).

Pentru informaţii suplimentare a se vedea prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

10 comprimate filmate

20 comprimate filmate

30 comprimate filmate

60 comprimate filmate

90 comprimate filmate

120 comprimate filmate

180 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CǍILE) 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. ALTǍ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALǍ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

A se utiliza conform indicaţiilor 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/13/825/008 10  comprimate

EU/1/13/825/009 20  comprimate

EU/1/13/825/010 30  comprimate

EU/1/13/825/011 60  comprimate

EU/1/13/825/012 90  comprimate

EU/1/13/825/013 120  comprimate

EU/1/13/825/014 180  comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

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

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

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

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 100 mg comprimate

imatinib

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

[Actavis logo]

**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**

Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate

imatinib

**2. DENUMIREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lecitină (din soia) (E322).

Pentru informaţii suplimentare a se vedea prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

10 comprimate filmate

30 comprimate filmate

60 comprimate filmate

90 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CǍILE) 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. ALTǍ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALǍ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

A se utiliza conform indicaţiilor 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/13/825/015 10  comprimate

EU/1/13/825/016 30  comprimate

EU/1/13/825/017 60  comprimate

EU/1/13/825/018 90  comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

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

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

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

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imatinib Actavis 400 mg comprimate

imatinib

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

[Actavis logo]

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Imatinib Actavis 50 mg capsule**

imatinib

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

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- 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.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse posibile, nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis

3. Cum să luaţi Imatinib Actavis

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează**

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

**Imatinib Actavis este un tratament pentru:**

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

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

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

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

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

* **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
* **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis sau motivul pentru care v-a

fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis**

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

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă

de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Imatinib Actavis**

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră**

**şi nu luaţi Imatinib Actavis.**

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

- dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.

- dacă luaţi medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.

- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

**luaţi Imatinib Actavis.**

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

**În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, 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**

Imatinib Actavis 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 cu MDS/MPD, PDFS şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Imatinib Actavis pot avea o creştere mai lentă decât

este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizitele periodice.

**Alte medicamente şi Imatinib Actavis**

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 Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scădea acţiunea Imatinib Actavis, determinând creşterea frecvenţei reacţiilor adverse sau scăderea eficacităţii Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea acelaşi efect asupra unor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea cheagurilor 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.

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

- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

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

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis 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 vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când vă simţiţi din nou bine.

**Imatinib Actavis conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Imatinib Actavis**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Actavis pentru că aveţi o afecţiune gravă. Imatinib Actavis 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 de farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

**Utilizarea la adulţi**

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

* **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

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

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 (16 capsule), trebuie să luaţi 8 capsule dimineaţa şi 8 capsule seara.

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru MDS/MPD**

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

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS**

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

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Imatinib Actavis să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea 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 Imatinib Actavis**

- **Luaţi Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.

- **Înghiţiţi capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideţi şi nu sfărâmaţi capsulele decât dacă întâmpinaţi dificultăţi la înghiţirea lor (de exemplu în cazul copiilor).

- Dacă nu puteţi înghiţi capsulele, puteţi să le deschideţi şi să turnaţi pudra într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.

- Dacă sunteţi gravidă sau s-ar putea să deveniţi gravidă şi încercaţi să deschideţi capsulele, trebuie să manevraţi cu precauţie conţinutul lor, pentru a evita contactul cu pielea şi ochii sau inhalarea. Trebuie să va spălaţi pe mâini imediat după ce aţi deschis capsulele.

**Cât timp să luaţi Imatinib Actavis**

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

**Dacă luaţi mai mult Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

- Dacă aţi uitat o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.

- Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit de administrare.

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

* Creştere rapidă în greutate. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* Sângerări sau vânătăi care apar neaşteptat (când nu v-aţi rănit singur).

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

* Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
* Tuse, dificultăţi la respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* Confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale mici).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* 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 afecţiuni gastrointestinale).
* Scădere severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
* Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoştinţei (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum 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 afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* Dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* Amorţire sau răcire a degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
* Umflare bruscă şi înroşire a pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* Tulburări ale auzului.
* Slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (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, scurtare a respiraţiei, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală şi/sau disconfort la nivelul articulaţiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentraţii crescute de potasiu, de acid uric şi de calciu și concentrație săzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

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

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

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

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* 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 imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
* Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
* Creştere în greutate.

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

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

* Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* Senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* Tulburări ale somnului (insomnie).
* Secreţie la nivelul ochilor 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, însoţite de umflare a articulaţiilor.
* 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.**

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Înroşire şi/sau umflare a palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu caracter de arsură.
* Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* Încetinire a creşterii la copii şi adolescenţi.

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

Raportarea reacţiilor adverse

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

**5. Cum se păstrează Imatinib Actavis**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister, după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu 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 Imatinib Actavis**

- Substanţa activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conţine imatinib 50 mg (sub formă de mesilat).

- Celelalte componente sunt: Conţinutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob şi coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172). Cerneală de imprimare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, soluţie de amoniac, hidroxid de potasiu.

**Cum arată Imatinib Actavis şi conţinutul ambalajului**

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

*Mărimi de ambalaj:*

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

**Fabricant**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

Bucureşti

România

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locala a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Imatinib Actavis 100 mg capsule**

imatinib

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

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- 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.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse posibile, ne menţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis

3. Cum să luaţi Imatinib Actavis

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează**

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

**Imatinib Actavis este un tratament pentru:**

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

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

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

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

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

* **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
* **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis sau motivul pentru care v-a

fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis**

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

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă

de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Imatinib Actavis**

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră**

**şi nu luaţi Imatinib Actavis.**

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

- dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.

- dacă luaţi medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.

- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

**luaţi Imatinib Actavis.**

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

**În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, 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**

Imatinib Actavis 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 cu MDS/MPD, PDFS şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Imatinib Actavis pot avea o creştere mai lentă decât

este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizitele periodice.

**Alte medicamente şi Imatinib Actavis**

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 Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scădea acţiunea Imatinib Actavis, determinând creşterea frecvenţei reacţiilor adverse sau scăderea eficacităţii Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea acelaşi efect asupra unor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea cheagurilor 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.

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

- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

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

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis 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 vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când vă simţiţi din nou bine.

**Imatinib Actavis conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Imatinib Actavis**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Actavis pentru că aveţi o afecţiune gravă. Imatinib Actavis 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 de farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

**Utilizarea la adulţi**

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

* **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

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

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 (8 capsule), trebuie să luaţi 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 MDS/MPD**

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 Imatinib Actavis să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea 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 Imatinib Actavis**

- **Luaţi Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.

- **Înghiţiţi capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideţi şi nu sfărâmaţi capsulele decât dacă întâmpinaţi dificultăţi la înghiţirea lor (de exemplu în cazul copiilor).

- Dacă nu puteţi înghiţi capsulele, puteţi să le deschideţi şi să turnaţi pudra într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.

- Dacă sunteţi gravidă sau s-ar putea să deveniţi gravidă şi încercaţi să deschideţi capsulele, trebuie să manevraţi cu precauţie conţinutul lor, pentru a evita contactul cu pielea şi ochii sau inhalarea. Trebuie să va spălaţi pe mâini imediat după ce aţi deschis capsulele.

**Cât timp să luaţi Imatinib Actavis**

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

**Dacă luaţi mai mult Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

- Dacă aţi uitat o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.

- Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit de administrare.

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

* Creştere rapidă în greutate. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* Sângerări sau vânătăi care apar neaşteptat (când nu v-aţi rănit singur).

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

* Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
* Tuse, dificultăţi la respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* Confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale mici).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* 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 afecţiuni gastrointestinale).
* Scădere severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
* Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoştinţei (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum 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 afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* Dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* Amorţire sau răcire a degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
* Umflare bruscă şi înroşire a pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* Tulburări ale auzului.
* Slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (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, scurtare a respiraţiei, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală şi/sau disconfort la nivelul articulaţiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentraţii crescute de potasiu, de acid uric şi de calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

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

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

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

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* 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 imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
* Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
* Creştere în greutate.

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

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

* Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* Senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* Tulburări ale somnului (insomnie).
* Secreţie la nivelul ochilor 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, însoţite de umflare a articulaţiilor.
* 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.**

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Înroşire şi/sau umflare a palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu caracter de arsură.
* Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* Încetinire a creşterii la copii şi adolescenţi.

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

Raportarea reacţiilor adverse

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

**5. Cum se păstrează Imatinib Actavis**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister, după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu 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 Imatinib Actavis**

- Substanţa activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conţine imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).

- Celelalte componente sunt: Conţinutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob şi coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roşu de fer (E172). Cerneală de imprimare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, soluţie de amoniac, hidroxid de potasiu.

**Cum arată Imatinib Actavis şi conţinutul ambalajului**

Capsulă cu cap de culoare portocaliu deschis şi corp de cuoare portocaliu deschis, marcată cu 100 mg cu cerneală neagră. Capsula conţine pudră de culoare galben deschis.

*Mărimi de ambalaj:*

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

**Fabricant**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

Bucureşti

România

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locala a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Imatinib Actavis 400 mg capsule**

imatinib

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

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- 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.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse posibile, nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis

3. Cum să luaţi Imatinib Actavis

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează**

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

**Imatinib Actavis este un tratament pentru:**

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

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

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

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

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

* **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
* **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis sau motivul pentru care v-a

fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis**

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

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă

de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Imatinib Actavis**

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră**

**şi nu luaţi Imatinib Actavis.**

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

- dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.

- dacă luaţi medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.

- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

**luaţi Imatinib Actavis.**

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

**În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, 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**

De asemenea, Imatinib Actavis este 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 cu MDS/MPD, PDFS şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Imatinib Actavis pot avea o creştere mai lentă decât

este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizitele periodice.

**Alte medicamente şi Imatinib Actavis**

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 Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scădea acţiunea Imatinib Actavis, determinând creşterea frecvenţei reacţiilor adverse sau scăderea eficacităţii Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea acelaşi efect asupra unor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea cheagurilor 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.

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

- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

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

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis 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 vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când vă simţiţi din nou bine.

**Imatinib Actavis conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Imatinib Actavis**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Actavis pentru că aveţi o afecţiune gravă. Imatinib Actavis 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 de farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

**Utilizarea la adulţi**

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

* **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

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

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

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (2 capsule), trebuie să luaţi o capsulă dimineaţa şi o a doua capsulă seara.

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru MDS/MPD**

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

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS**

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

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Imatinib Actavis să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea 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 Imatinib Actavis**

- **Luaţi Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.

- **Înghiţiţi capsulele întregi, cu un pahar mare cu apă.** Nu deschideţi şi nu sfărâmaţi capsulele decât dacă întâmpinaţi dificultăţi la înghiţirea lor (de exemplu în cazul copiilor).

- Dacă nu puteţi înghiţi capsulele, puteţi să le deschideţi şi să turnaţi pulberea într-un pahar cu apă plată sau cu suc de mere.

- Dacă sunteţi gravidă sau s-ar putea să deveniţi gravidă şi încercaţi să deschideţi capsulele, trebuie să manevraţi cu precauţie conţinutul lor, pentru a evita contactul cu pielea şi ochii sau inhalarea. Trebuie să va spălaţi pe mâini imediat după ce aţi deschis capsulele.

**Cât timp să luaţi Imatinib Actavis**

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

**Dacă luaţi mai mult Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

- Dacă aţi uitat o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.

- Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit de administrare.

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

* Creştere rapidă în greutate. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* Sângerări sau vânătăi care apar neaşteptat (când nu v-aţi rănit singur).

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

* Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
* Tuse, dificultăţi la respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* Confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale mici).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* 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 afecţiuni gastrointestinale).
* Scădere severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
* Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoştinţei (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum 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 afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* Dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* Amorţire sau răcire a degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
* Umflare bruscă şi înroşire a pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* Tulburări ale auzului.
* Slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (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, scurtare a respiraţiei, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală şi/sau disconfort la nivelul articulaţiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentraţii crescute de potasiu, de acid uric şi de calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

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

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

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

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* 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 imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
* Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
* Creştere în greutate.

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

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

* Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* Senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* Tulburări ale somnului (insomnie).
* Secreţie la nivelul ochilor 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, însoţite de umflare a articulaţiilor.
* 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.**

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Înroşire şi/sau umflare a palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu caracter de arsură.
* Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* Încetinire a creşterii la copii şi adolescenţi.

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

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi reacţii adverse, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare descris în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații importante cu privire la siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Imatinib Actavis**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister, după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu 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 Imatinib Actavis**

- Substanţa activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare capsulă conţine imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).

- Celelalte componente sunt: Conţinutul capsulei: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofobic şi coloidal anhidru). Capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cerneală de imprimare: shellac glaze-45%, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de amoniu 28%.

**Cum arată Imatinib Actavis şi conţinutul ambalajului**

Capsulă cu capac şi corp de culoare portocalie opacă, marcată cu 400 mg cu cerneală neagră.

Capsula conţine pulbere de culoare galben deschis.

*Mărimi de ambalaj:*

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

**Fabricant**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

Bucureşti

România

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Imatinib Actavis 100 mg comprimate filmate**

imatinib

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

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- 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.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse posibile, nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis

3. Cum să luaţi Imatinib Actavis

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează**

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

**Imatinib Actavis este un tratament pentru:**

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

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

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

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

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

* **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
* **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis sau motivul pentru care v-a

fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis**

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

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă

de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Imatinib Actavis**

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră**

**şi nu luaţi Imatinib Actavis.**

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

- dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.

- dacă luaţi medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.

- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

**luaţi Imatinib Actavis.**

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

**În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, 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**

Imatinib Actavis 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 cu MDS/MPD, PDFS şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Imatinib Actavis pot avea o creştere mai lentă decât

este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizitele periodice.

**Alte medicamente şi Imatinib Actavis**

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 Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scădea acţiunea Imatinib Actavis, determinând creşterea frecvenţei reacţiilor adverse sau scăderea eficacităţii Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea acelaşi efect asupra unor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea cheagurilor 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.

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

- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

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

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis 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 vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când vă simţiţi din nou bine.

**Imatinib Actavis conţine lecitină (din soia)**

Dacă sunteţi alergic la alune sau la soia, nu utilizaţi acest medicament.

**Imatinib Actavis conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Imatinib Actavis**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Actavis pentru că aveţi o afecţiune gravă. Imatinib Actavis 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 de farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

**Utilizarea la adulţi**

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

* **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

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

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 (8 comprimate), trebuie să luaţi 4 comprimate dimineaţa şi 4 comprimate seara.

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru MDS/MPD**

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

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS**

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

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Imatinib Actavis să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea şi de înălţimea sa. Doza totală zilnică la copii şi 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 Imatinib Actavis**

- **Luaţi Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.

- **Înghiţiţi comprimatele întregi, cu un pahar mare cu apă.**

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

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

* Beţi o cantitate de aproximativ 50 ml de lichid pentru fiecare comprimat de 100 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 să luaţi Imatinib Actavis**

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

**Dacă luaţi mai mult Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

- Dacă aţi uitat o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.

- Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit de administrare.

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

* Creştere rapidă în greutate. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* Sângerări sau vânătăi care apar neaşteptat (când nu v-aţi rănit singur).

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

* Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
* Tuse, dificultăţi la respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* Confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale mici).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* 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 afecţiuni gastrointestinale).
* Scădere severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
* Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoştinţei (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum 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 afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* Dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* Amorţire sau răcire a degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
* Umflare bruscă şi înroşire a pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* Tulburări ale auzului.
* Slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (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, scurtare a 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 crescute de potasiu, de acid uric şi de calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

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

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

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

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* 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 imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
* Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
* Creştere în greutate.

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

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

* Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* Senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* Tulburări ale somnului (insomnie).
* Secreţie la nivelul ochilor 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, însoţite de umflare a articulaţiilor.
* 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.**

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Înroşire şi/sau umflare a palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu caracter de arsură.
* Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* Încetinire a creşterii la copii şi adolescenţi.

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

Raportarea reacţiilor adverse

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

**5. Cum se păstrează Imatinib Actavis**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister, după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu 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 Imatinib Actavis**

- Substanţa activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat conţine imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).

- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob şi coloidal anhidru), alcool polivinilic parţial hidrolizat, talc, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid roşu de fer (E172), lecitină (din soia) (E322), gumă de xantan (E415).

**Cum arată Imatinib Actavis şi conţinutul ambalajului**

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o faţă şi cu “36” şi linie mediană pe cealaltă faţă.

*Mărimi de ambalaj:*

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

**Fabricant**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

Bucureşti

România

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Imatinib Actavis 400 mg comprimate filmate**

imatinib

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

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- 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.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse posibile, nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis

3. Cum să luaţi Imatinib Actavis

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Imatinib Actavis

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Imatinib Actavis şi pentru ce se utilizează**

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

**Imatinib Actavis este un tratament pentru:**

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

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

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

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

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

* **Bolile mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD)**. Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis inhibă înmulţirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.
* **Protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (PDFS)**. PDFS este un cancer al ţesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se înmulţească necontrolat. Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis sau motivul pentru care v-a

fost prescris acest medicament, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Imatinib Actavis**

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

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile oferite de medicul dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă faţă

de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Imatinib Actavis**

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

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră**

**şi nu luaţi Imatinib Actavis.**

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

- dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.

- dacă luaţi medicamentul levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.

- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Actavis poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- dacă prezentați vânătăi, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Actavis, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

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

**luaţi Imatinib Actavis.**

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

**În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, spuneţi-i medicului dumneavoastră imediat** în cazul în care constataţi creşteri rapide în greutate. Imatinib Actavis poate face ca organismul dumneavoastră să reţină apă (retenţie severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Actavis, 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**

Imatinib Actavis 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 cu MDS/MPD, PDFS şi SHE/CEL.

Unii copii şi adolescenţi cărora li se administrează Imatinib Actavis pot avea o creştere mai lentă decât

este normal. Medicul le va monitoriza creşterea la vizitele periodice.

**Alte medicamente şi Imatinib Actavis**

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 Imatinib Actavis, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot creşte sau scădea acţiunea Imatinib Actavis, determinând creşterea frecvenţei reacţiilor adverse sau scăderea eficacităţii Imatinib Actavis. Imatinib Actavis poate avea acelaşi efect asupra unor alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente care împiedică formarea cheagurilor 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.

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

- Se recomandă ca femeile care pot rămâne gravide să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum 15 zile de la oprirea tratamentului.

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

- Pacienţilor preocupaţi de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis 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 vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când vă simţiţi din nou bine.

**Imatinib Actavis conţine lecitină (din soia)**

Dacă sunteţi alergic la alune sau la soia, nu utilizaţi acest medicament.

**Imatinib Actavis conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Imatinib Actavis**

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Actavis pentru că aveţi o afecţiune gravă. Imatinib Actavis 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 de farmacist. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Nu înterupeţi tratamentul cu Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

**Utilizarea la adulţi**

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

* **Dacă sunteți tratat pentru LGC:**

Doza iniţială uzuală este de **600 mg**, administrată sub forma unui comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg **o dată** pe zi.

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

Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (2 comprimate), trebuie să luaţi un comprimat dimineaţa şi un comprimat seara.

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

Doza iniţială este de 600 mg administrate sub forma unui comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg **o dată** pe zi.

* **Dacă sunteţi tratat pentru MDS/MPD**

Doza iniţială este de 400 mg, administrate sub forma unui comprimat **o dată** pe zi.

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

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

* **Dacă sunteţi tratat pentru PDFS**

Doza este de 800 mg pe zi (2 comprimate), administrate sub formă de un comprimat dimineaţa şi un comprimat seara.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Imatinib Actavis să îi daţi copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Actavis va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea 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 Imatinib Actavis**

- **Luaţi Imatinib Actavis în timpul mesei.** Acest lucru va ajuta la protejarea stomacului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Imatinib Actavis.

- **Înghiţiţi comprimatele întregi, cu un pahar mare cu apă.**

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

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

* Beţi o cantitate de aproximativ 200 ml de lichid 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 să luaţi Imatinib Actavis**

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

**Dacă luaţi mai mult Imatinib Actavis 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 Imatinib Actavis**

- Dacă aţi uitat o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă reamintiţi. Totuşi, dacă este aproape momentul pentru doza următoare, săriţi peste doza uitată.

- Apoi continuaţi cu programul dumneavoastră obişnuit de administrare.

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

* Creştere rapidă în greutate. Imatinib Actavis 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. Imatinib Actavis poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteţi contacta mai uşor infecţii.
* Sângerări sau vânătăi care apar neaşteptat (când nu v-aţi rănit singur).

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

* Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor probleme ale inimii).
* Tuse, dificultăţi la respiraţie sau respiraţie dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
* Confuzie, ameţeli sau leşin (semne ale tensiunii arteriale mici).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
* 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 afecţiuni gastrointestinale).
* Scădere severă a cantităţii de urină eliminată, senzaţie de sete (semne ale unor probleme ale rinichilor).
* Senzaţie de rău (greaţă), însoţită de diaree şi vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor probleme ale intestinului).
* Dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feţei, dificultăţi ale vorbirii, pierdere bruscă a cunoştinţei (semne ale unor tulburări la nivelul sistemului nervos, precum 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 afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
* Dureri la nivelul şoldurilor sau dificultăţi la mers.
* Amorţire sau răcire a degetelor de la mâini şi de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
* Umflare bruscă şi înroşire a pielii (semne ale unei infecţii a pielii numită celulită).
* Tulburări ale auzului.
* Slăbiciune şi spasme musculare, însoţite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (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, scurtare a 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 crescute de potasiu, de acid uric şi de calciu şi concentraţie scăzută de fosfor în sânge).
* Cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

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

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

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

**Alte reacţii adverse pot include:**

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

* 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 imatinib sau după ce ați încetat administrarea.
* Tumefiere, de exemplu la nivelul gleznelor sau umflare la nivelul ochilor.
* Creştere în greutate.

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

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

* Lipsă a poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale gustului.
* Senzaţie de ameţeală sau slăbiciune.
* Tulburări ale somnului (insomnie).
* Secreţie la nivelul ochilor 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, însoţite de umflare a articulaţiilor.
* 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.**

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa lor nu poate fi estimată din datele disponibile):

* Înroşire şi/sau umflare a palmelor şi a tălpilor, care pot fi însoţite de senzaţie de furnicături şi durere cu caracter de arsură.
* Leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
* Încetinire a creşterii la copii şi adolescenţi.

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

Raportarea reacţiilor adverse

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

**5. Cum se păstrează Imatinib Actavis**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister, după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu 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 Imatinib Actavis**

- Substanţa activă este imatinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat conţine imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).

- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, copovidonă, crospovidonă, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal hidrofob şi coloidal anhidru), alcool polivinilic parţial hidrolizat, talc, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid roşu de fer (E172), lecitină (din soia) (E322), gumă de xantan (E415).

**Cum arată Imatinib Actavis şi conţinutul ambalajului**

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben închis până la maroniu, marcat cu logo-ul companiei pe o faţă şi cu “37” şi linie mediană pe cealaltă faţă.

*Mărimi de ambalaj:*

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanda

**Fabricant**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

Bd. Ion Mihalache nr. 11

Bucureşti

România

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:

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